

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Estudio de fenotipos clínicos asociados a asma refractaria

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Remedios Cárdenas Contreras

Directores

Jesús Fernández Crespo
Consuelo Fernández Rodríguez
Ángel del Palacio

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

FACULTAD DE MEDICINA.

Programa de Doctorado en Investigación Biomédica, Ciencias de la Visión:

Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas.

Departamento de Medicina.



**ESTUDIO DE FENOTIPOS CLÍNICOS ASOCIADOS A ASMA
REFRACTARIA.**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

Remedios Cárdenas Contreras.

MADRID, 2015.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

FACULTAD DE MEDICINA.

Programa de Doctorado en Investigación Biomédica, Ciencias de la Visión:

Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas.

Departamento de Medicina.



**ESTUDIO DE FENOTIPOS CLÍNICOS ASOCIADOS A ASMA
REFRACTARIA.**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

Remedios Cárdenas Contreras.

DIRIGIDA POR:

Dr. D. Jesús Fernández Crespo, Dra. Dña. Consuelo Fernández Rodríguez,

Dr. D. Ángel del Palacio.

MADRID, 2015.

INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS.

A Jorge, Irene, Marina y Celia.

Por el tiempo que esta tesis les

robó.

ÍNDICE.

AGRADECIMIENTOS.....	15
ABREVIATURAS.....	21
RESUMEN DEL PROYECTO.....	27
SUMMARY.....	39
INTRODUCCIÓN.....	49
1. Definiciones.....	51
2. Epidemiología descriptiva.....	58
3. Epidemiología analítica.....	62
4. Inmunopatología del asma refractaria.....	77
5. Fenotipos de asma refractaria.....	82
6. Fenotipos clínico funcionales.....	83
7. Fenotipos inflamatorios.....	89
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	97
OBJETIVOS.....	101
UTILIDAD DEL ESTUDIO.....	105
METODOLOGÍA.....	109
1. Diseño: sujetos de estudio y procedimiento de selección de pacientes.....	111

A.Descripción de la muestra.....	114
A1.Descripción en el momento de la inclusión.....	114
A2.Descripción clínica, funcional y terapéutica en el momento de la primera consulta.....	114
B. Análisis comparativo dentro de la muestra.....	114
2. Criterios de inclusión y de exclusión.....	117
3. Variables.....	118
Definición.....	118
Instrumentos de medida y variables a estudio	131
4. Técnicas estadísticas a utilizar.....	132
5. Limitaciones y sesgos del estudio.....	134
RESULTADOS	137
DISCUSIÓN	191
CONCLUSIONES	221
BIBLIOGRAFÍA	225
ANEXO: CUADERNILLO DE RECOGIDA DE DATOS	249

Agradecimientos.

AGRADECIMIENTOS.

Todo en la vida tiene un por qué y, a veces, un simple gesto o una simple acción trae consigo desenlaces tan gratos e inesperados como éste. Ha llegado el momento de agradecer a todas las personas que, directa o indirectamente, han hecho posible la realización de este trabajo.

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, Jesús Fernández Crespo, Consuelo Fernández Rodríguez y Angel del Palacio. Ha sido un honor haber realizado este trabajo bajo su dirección. Gracias por su profesionalidad y admirable capacidad de trabajo, siempre les estaré agradecida por el valioso tiempo que han dedicado a ello a pesar de sus muchas ocupaciones. Gracias, Consuelo, porque siempre confiaste en mí, gracias por la paciencia, la confianza y el apoyo que me brindaste desde el primer día que trabajé contigo. Además de este trabajo, he conseguido una amiga.

Gracias a David Lora Pablos y al doctor Agustín Gómez de la Cámara de la Unidad de Investigación-Epidemiología Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre por su asesoramiento a lo largo de todo el proceso de análisis estadístico de los datos.

Un agradecimiento especial al doctor Carlos Almonacid, del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Guadalajara, por su desinteresada colaboración y apoyo, y por estar disponible para escuchar y aconsejar siempre.

A todos mis amigos por estar siempre ahí, por ser pacientes y escucharme en los momentos de desfallecimiento y aceptar mis decisiones por difíciles que pareciesen. Por el cariño con el que me han acogido los nuevos y por la lejanía que soportan los antiguos. Sé que disfrutarán conmigo de esta alegría.

A todos los compañeros de trabajo y amigos, que he conocido a lo largo de estos años por los diversos hospitales por los que pasé y que tuvieron que aguantar mi pesares sobre esta tesis.

Por supuesto, a mi familia, por darme la posibilidad de llegar a donde estoy ahora, por acompañarme, a pesar de la distancia.

Y finalmente, y quizás el más importante, gracias a Jorge, por darme la fortaleza necesaria para seguir adelante, por estar siempre ahí, por ayudarme a poder alcanzar este sueño que ahora se convierte en realidad y sobretodo por darme lo más importante que tengo en esta vida: mis hijas.

En general, querría agradecer a todas y cada una de las personas que han compartido conmigo la realización de esta tesis doctoral y que no necesito nombrar porque tanto ellas

como yo sabemos que desde lo más profundo de mi corazón les agradezco todo su apoyo, colaboración, ánimo y, sobre todo, su cariño y amistad.

Gracias a todos, esta tesis también es vuestra.

Remedios Cárdenas Contreras.

Abreviaturas.

ABREVIATURAS.

AAS: Ácido acetil salicílico.

ADAM-33: *Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33.*

ADC: Asma de difícil control.

AP: Antecedente personal.

Arg: Arginina.

ATS: *American Thoracic Society.*

CD4+: Proteína de superficie de los Th maduros.

C-jun: Es el nombre de un gen que codifica la proteína c-Jun, la cual, tras combinarse con la proteína c-Fos, conforma el factor de transcripción AP-1.

CO: Monóxido de carbono.

CRD: Cuaderno de recogida de datos.

ENFUMOSA: *European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma.*^[1]

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FEM: Flujo espiratorio máximo (Peak Flow o PEF)

FeNo: Fracción de óxido nítrico exalado.

FEV1: *Forced Expiratory Volume in the first second.* Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

FVC: Capacidad vital forzada.

GINA: *The Global Initiative for Asthma* . Iniciativa Global para el Asma. ^[2]

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma. ^[3]

HRB: Hiperreactividad bronquial.

IgE: Inmunoglobulina E.

IMC: Índice de masa corporal.

IL: Interleucina.

ISAAC: *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* .

MMP-9: Metaloproteasa de la matriz extracelular 9.

NAEPP: (*The National Asthma Education and Prevention Program*). Programa nacional de educación y prevención del asma.

NHLBI: *National Heart, Lung, and Blood Institute*. Instituto nacional de corazón, pulmón y sangre.

NO₂: Óxido de Nitrógeno.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PC₂₀: La PC₂₀ es la concentración de estímulo en el aerosol inhalado que produce una caída en el FEV₁ del 20%.

Peak flow: El flujo espiratorio máximo (FEM) o *peak-flow* (PEF).

PEF: Flujo espiratorio máximo (FEM).

Ppb: Partes por billón.

RGE: Reflujo gastroesofágico.

RT-PCR: Reacción en cadena de la transcriptasa inversa de la polimerasa

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

SARP: *Severe Asthma Research Program* ^[4].

SBM: Membrana subepitelial.

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

SO₂: Dióxido de azufre.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TENOR: *The Epidemiology and Natural History of Asthma and Treatment Regimens*^[5].

TLCO: Transfer Factor of the Lung for Carbon Monoxide.

Th1: *T helper cells 1*. Linfocitos T colaboradores 1.

Th2: *T helper cells 2*. Linfocitos T colaboradores 2

TGF-B: Factor de Crecimiento Beta.

TNF alfa: Factor de Necrosis Tumoral alfa.

TGF-1: (*Transforming Growth Factor 1*) Factor de Transformación del Crecimiento 1

VEMS: FEV1

VRS: *Virus Respiratorio Sincitial*.

Vmax FRC: Flujo máximo a nivel de capacidad residual funcional (VmaxFRC)

Resumen del proyecto.

RESUMEN DEL PROYECTO.

INTRODUCCIÓN.

El asma persistente grave es aquella asma que necesita dosis altas de corticoides inhalados (CI), con o sin corticoides orales (CO), para conseguir y mantener su control (tanto de la clínica actual como del riesgo futuro de presentar exacerbaciones, inestabilidad, o disminución de la función pulmonar o efectos adversos del tratamiento). Lleva asociada otros tratamientos farmacológicos aconsejados por las guías, como el uso de adrenérgicos beta 2 de larga duración. Por otra parte, hablamos de asma de control difícil como aquella en la que no se han controlado las comorbilidades asociadas y/o los desencadenantes, o bien no se han excluido otras entidades que puedan cursar con asma, lo que dificulta su control diario y la prevención de las exacerbaciones.

En más de un tercio de evaluaciones sistemáticas realizadas se manifestaron diagnósticos erróneos de procesos que simulan o agravan el asma. Por tanto, en personas con asma de control difícil, es primordial la identificación de estos factores que pueden causar síntomas similares, antes de aumentar el tratamiento. Se ha asociado con mayor frecuencia al sexo femenino, rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, alérgenos ambientales, exposición ocupacional, intolerancia a aspirina, enfermedades sistémicas como por ejemplo la enfermedad tiroidea o la vasculitis y el tabaquismo entre muchos otros.

Hasta el día de hoy, el FEV1, aunque con ciertas limitaciones, es el único parámetro cuya medición puede servir para estudiar el desarrollo de asma grave de forma objetiva. Gelb y cols. concluyeron que la reducción persistente del FEV1(< 79% teórico) o un FEV1/FVC <

75% y la pérdida de retracción elástica con hiperinsuflación a capacidad pulmonar total (TLC) constituían un factor de riesgo para asma casi fatal.

No obstante, aunque el FEV1 ha sido utilizado ampliamente para indicar la presencia de una enfermedad grave, existen pocos estudios que evidencien esta correlación entre FEV1 y los síntomas de la enfermedad. Y muchos menos aún donde se ponga de manifiesto una población con una función pulmonar tan reducida

OBJETIVO PRINCIPAL.

Estudiar dichas características en una muestra específica de pacientes diagnosticados de asma grave con FEV1 reducido, a lo largo de la evolución de su enfermedad.

METODOS

Diseño

Estudio epidemiológico, transversal, retrospectivo y observacional.

Sujetos de estudio

Sujetos mayores de 13 años de edad con diagnóstico de asma y con más de dos determinaciones espirométricas separadas con un año de duración. Se exige FEV1 inferior o igual al 60% del correspondiente para su edad y peso.

Procedimiento de selección de pacientes

Se revisaron los registros de las 6832 espirometrías realizadas en el Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre durante un periodo de 5 años. Se identificaron

aquellas con un FEV1 menor o igual al 60% del teórico correspondiente, en las que además existía un registro espirométrico previo, realizado con anterioridad a los 12 últimos meses.

Análisis estadístico:

El análisis se realizó en colaboración con La Unidad de Investigación Clínica Del Hospital Universitario 12 de Octubre. Se utilizó el programa estadístico SPSS 15 para Windows para el análisis de datos.

RESULTADOS

En primer lugar, teniendo en cuenta los 6832 registros espirométricos iniciales, correspondientes a pacientes diferentes, si obtenemos un total de 104 pacientes con obstrucción severa al flujo aéreo, la prevalencia de pacientes con asma grave en nuestra área sería en torno al 1,5 %.

Se revisaron las historias clínicas de un total de 104 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, 66 mujeres y 38 hombres (63,5% y 36,5% respectivamente). Todos los pacientes presentan clínica asmática y disminución en el FEV1 ($\leq 60\%$) en el momento de la inclusión (se precisan dos medidas separadas por un año, según los criterios descritos previamente). En todos ellos se había realizado el diagnóstico de asma mediante pruebas objetivas.

La edad media es de 55,25 años con una desviación típica de 16 años. La mediana y la moda coinciden en 59 años.

Un 45.3% (47 pacientes) tienen antecedentes familiares alérgicos de interés. Los referidos con más frecuencia son asma en 27 pacientes (26%) y rinitis en 8 pacientes (7,7%).

El IMC (índice de masa corporal) media de todos nuestros pacientes es de 26,55. Un 66,3% de nuestros pacientes son obesos según la OMS, entre los que tenemos 42 mujeres y 26 hombres. En relación con la edad de comienzo de la enfermedad asmática, los pacientes obesos son de mayor edad en el momento del diagnóstico, con una media de $50,75 \pm 13,87$ años, respecto a $36,44 \pm 14,68$ de los no obesos ($p:0$).

Predominan los pacientes no fumadores 68 (Figura 2). Encontramos diferencias significativas en cuanto al sexo de los no fumadores con un predominio femenino (77,52%).

A todos los pacientes se les realizaron pruebas cutáneas con la batería estándar descrita en el apartado de material y métodos. Presentaron pruebas cutáneas (PC) positivas 51 pacientes (49%). De este porcentaje un 63,2% son mujeres. Este porcentaje corresponde al total de PC positivas, independientemente del alérgeno.

La edad media en la que los pacientes alérgicos acudieron a nuestras consultas es menor (edad media $41,8 \pm 16,43$ años) respecto a los no alérgicos ($49,51 \pm 13,25$ años) ($p: 0,021$).

En toda la muestra, son los ácaros los principales alérgenos sensibilizantes ya que afectan a 22 personas (21,2%), el segundo grupo en importancia corresponde al de los pacientes polisensibilizados (15,4%).

Las personas alérgicas de nuestro estudio tienen mayor número de episodios de sinusitis ($2,88 \pm 0,58$) y asocian diagnóstico de poliposis nasal con más frecuencia frente a los no alérgicos ($p: 0,047$ y 0 respectivamente). Esta frecuencia es menor en pacientes sensibilizados a ácaros ($p: 0,023$) respecto al resto de pacientes alérgicos.

En general y de forma significativa los pacientes sensibilizados a hongos son los más jóvenes (18 ± 7 años) ($p: 0,02$) y con menor imc ($p:0,045$).

En todos los alérgenos, son las mujeres las más frecuentemente afectadas, excepto en el grupo de los hongos con una incidencia similar en ambos sexos ($p = 0.3$).

Los pacientes no alérgicos son más obesos ($p: 0,008$).

DISCUSIÓN.

Como dijimos previamente, el objetivo del estudio fue analizar a una cohorte de sujetos con asma grave y refractaria, y describir las características de su enfermedad, intentando establecer qué variables se asocian a un deterioro funcional en una muestra de pacientes con asma grave.

Se debe tener en cuenta el sesgo de información, ya que al haber obtenido datos de historias clínicas confeccionadas por distintos entrevistadores, existen datos ausentes. Por otra parte tenemos la ventaja añadida de que al ser un estudio retrospectivo, los datos descritos en la historia clínica no están influidos por un posible sesgo de selección, ya que los entrevistadores eran verdaderos ciegos que no afectan en nada a la hipótesis del estudio. Nos avala el hecho de que, nuestros datos coinciden en cierta medida con estudios prospectivos publicados recientemente.

En nuestra muestra, observamos que la mayoría de los pacientes son mujeres (63,5%), de mediana edad (media de 45,81 años), con tendencia al sobrepeso.

El IMC medio de nuestra muestra es de 26,55 y en el estudio español de J. De Miguel Díez donde estudia pacientes con asma persistente según la ACQ, tuvo un IMC medio de 27.

El índice de masa corporal alto (IMC), aumenta la gravedad de la enfermedad, según un estudio epidemiológico realizado a gran escala en pacientes con asma grave y difíciles de tratar (TENOR), y no es desconocido el hecho de que la pérdida de peso se asocia a una reducción de los síntomas asmáticos, incluso sin mejoría de la hiperreactividad bronquial

(HRB). Varios trabajos demuestran que los obesos tienen peor control a pesar del tratamiento correcto, por lo que pudiera asociarse a un fenotipo distinto o una enfermedad más grave.

En los últimos años, la prevalencia de obesidad y asma se han incrementado ostensiblemente, lo que ha llevado a postular que ambas entidades pudiesen estar relacionadas.

En múltiples estudios europeos (estudio ENFUMOSA, estudio TENOR, grupo De Miguel Díez etc), son las mujeres, las que más frecuentemente presentan un peor control de los síntomas asmáticos. Concretamente en el estudio ENFUMOSA, hubo predominio del género femenino en el grupo de asma grave con índice de masa corporal más alto y la falta de atopia.

La relación se ha visto clara, pero la explicación no tanto, no se han demostrado claras anomalías genéticas específicas relacionadas con el sexo femenino aunque sí parece que se asocian con la menstruación, los cambios hormonales y la obesidad, que según FJ Álvarez es más prevalente en las mujeres.

Recientemente Guerra y Castro-Rodríguez y cols, en la cohorte de Tucson, han comunicado que tanto el sobrepeso/obesidad a los 11 años de edad como la menarquia temprana fueron factores de riesgo para la persistencia de sibilancias después de la pubertad. Más tarde, en un estudio en adultos realizado en Francia, por Varraso y cols. se confirmó este hallazgo. Se ha descrito asimismo que el uso de estrógenos exógenos es un factor de riesgo para una mayor incidencia de asma en mujeres.

También se ha descrito que la obesidad se ha relacionado directamente con la presencia de comorbilidades como el SAOS, o el RGE pero nosotros no hemos hallado ninguna relación

significativa respecto a estos parámetros.

En cuanto al resto de resultados obtenidos en nuestra muestra, de forma significativa parece que los pacientes no alérgicos son más obesos ($p: 0,008$). Esto podría significar que en los pacientes no alérgicos, la obesidad podría influir en el desarrollo del asma grave.

Fumar se asocia con una reducción de las probabilidades del control completo del asma, utilización más frecuente de recursos sanitarios y descenso acelerado de la función pulmonar. Los asmáticos fumadores responden peor al tratamiento con esteroides por una disminución de la sensibilidad, una mayor inflamación no eosinofílica, reducción de la actividad histona desacetilasa o deterioro de la función del receptor esteroideo.

Sin embargo según los estudios publicados hasta ahora la prevalencia de tabaquismo entre pacientes asmáticos varía de 15 a 25%.

En el estudio SARP la prevalencia del uso de tabaco entre los diferentes grupos de asma leve, moderada o severa fue similar (12 al 18%). En nuestra muestra coinciden los datos con los estudios publicados, ya que presentamos como fumadores activos un 18,27%, siendo el grupo de exfumadores de un 13,46%. También en el grupo de pacientes del Dr. De Miguel, el porcentaje que ellos observan de paciente no fumadores supera levemente en más de la mitad a los pacientes que reconocen ser fumadores (52,4%).

Todos estos datos nos llevan a pensar que deben ser otros, y no sólo el tabaco, dada su baja prevalencia, los factores influyentes en el desarrollo del asma severa.

Nuestro grupo también se caracteriza por un aumento global de síntomas de rinitis (61.5%). Estos datos coinciden con los publicados en el ARIA 2008 en el que se establece una estrecha asociación entre rinitis y asma.

La presencia de pólipos nasales en adultos con rinitis nos obliga a valorar la coexistencia de

asma, hecho que puede ocurrir hasta en el 70% de estos pacientes. La incidencia de poliposis nasal en pacientes asmáticos se estima entre el 7 y el 15%. En nuestro estudio la frecuencia es de 13,5%,

Los factores ambientales que se han asociado con la gravedad del asma han sido la exposición continua a alérgenos como los ácaros, la alternaria y la cucaracha.

Las características del asma no alérgica, como se ha visto en muchos estudios, es el inicio en la edad adulta, con mayor nivel de gravedad y el predominio en mujeres.

Más de la mitad de nuestros pacientes (60,6%) carecían de antecedentes personales de atopia, y sólo un 49% tenían pruebas cutáneas positivas frente a alguno de los alérgenos testados y los principales sensibilizantes son los ácaros (21,2%). Volvemos a coincidir con los publicados previamente. Hay trabajos que demuestran que no todos los alérgenos producen el mismo tipo de inflamación, de hecho Derp1 afecta directamente al epitelio bronquial y facilita la penetración de otros alérgenos y por tanto la polisensibilización.

Se confirma que la sensibilización a Alternaria afecta principalmente a jóvenes (18 ± 7 años) y con un IMC menor ($p: 0,02$ y $0,045$ respectivamente). La sensibilización a Alternaria debería tenerse muy en cuenta ya que este fenotipo de asma se ha asociado con un aumento del riesgo de episodios de asma casi fatal.

Como ya hemos dicho con anterioridad, en nuestro grupo coincide la obesidad con la ausencia de sensibilización alérgica. No hemos hallado estudios sobre la relación del IMC y la sensibilización a hongos.

Al observar la edad de inicio de la enfermedad de nuestros pacientes, vemos que hay dos picos fundamentales, como en diversas muestras descritas anteriormente, un grupo de menos de 20 años y otro de los 30-40 años.

CONCLUSIONES.

1. No hay estudios en una muestra tan grande y con un FEV1 tan reducido en España.
2. La mayoría de asma grave son mujeres.
3. La obesidad puede considerarse un factor de riesgo independiente en el asma grave.
4. En nuestra muestra de pacientes asmáticos graves predominan los pacientes no fumadores
5. Aunque la mayoría carecen de sensibilización alérgica, se confirman los ácaros como alérgenos relacionados con la gravedad de la enfermedad en adultos.

Project summary.

PROJECT SUMMARY

INTRODUCTION

Severe persistent asthma is asthma that requires high doses of inhaled corticosteroids (IC), with or without oral corticosteroids (OC) to achieve and maintain control (both of current symptoms and future risk of exacerbations, instability, or decline in lung function, or adverse effects of treatment). It is associated with other drug treatments recommended by the guidelines, including the long-term use of beta-2 adrenergics. Moreover, we describe difficult-to-treat asthma as one in which associated comorbidities and/or triggers have not been controlled, or other entities that can present with asthma have not been excluded, making daily control and prevention of exacerbations difficult.

In more than a third of systematic assessments there was demonstrably misdiagnosis of processes that mimic or exacerbate asthma. Therefore, before increasing treatment in people with poorly controlled asthma, it is essential to identify the factors that can cause similar symptoms. Most commonly associated with females are sinusitis, gastroesophageal reflux, environmental allergens, occupational exposure, aspirin intolerance, systemic diseases such as thyroid disease or vasculitis and smoking, among others.

Until today, FEV1, although with certain limitations, is the only parameter whose measurement can be used to study the development of severe asthma objectively. Gelb et al. concluded that the persistent reduction of FEV1 ($< 79\%$ predicted) or FEV1/FVC $< 75\%$ and loss of elastic recoil with hyperinflation at total lung capacity (TLC) constituted a risk factor for near-fatal asthma.

However, although FEV1 has been widely used to indicate the presence of a serious illness, there are few studies that demonstrate this correlation between FEV1 and symptoms of disease. And even fewer where it is manifest as a population with reduced lung function. The aim of our work was to study these features in a specific sample of patients diagnosed with severe asthma with reduced FEV1 over the course of their illness. As already mentioned, it is essential to describe the clinical heterogeneity of these patients to generate high-quality knowledge and socio-health relevance in the area of respiratory diseases, thus helping to improve health care.

METHODS

Design

Epidemiological, cross-sectional, retrospective, observational study.

Study subjects

Subjects over 13 years of age diagnosed with asthma and with more than two spirometric measurements at least one year apart. FEV1 less than or equal to 60% of the corresponding figure for their age and weight was required.

Patient selection procedure

A total of 6,832 spirometry records spanning a period of five years in the Allergy Department of University Hospital 12 de Octubre were reviewed. We identified those with FEV1 less than or equal to 60% predicted, where there was also a previous spirometric record, made prior to the past 12 months.

The clinical and spirometric data were recorded in a case report form.

Statistical analysis:

The analysis was conducted in collaboration with the Clinical Research Unit of University Hospital 12 de Octubre. SPSS 15 for Windows is the statistical program used for the data analysis.

RESULTS

First, given the initial 6,832 spirometric records corresponding to different patients, if we get a total of 104 patients with severe airflow obstruction, the prevalence of patients with severe asthma in our area is around 1.5%.

The medical records of 104 patients who met the inclusion criteria, 66 women and 38 men (63.5% and 36.5% respectively), were reviewed. All patients presented clinical asthma and decrease in FEV1 ($\leq 60\%$) at the time of inclusion (two separate one-year measures were required under the criteria described above). They all had the diagnosis of asthma by objective evidence.

The mean age was 55.25 years with a standard deviation of 16 years. The median and mode coincide at 59 years.

Forty-seven patients (45.3%) have a family history of allergies of interest. Those experienced most often are asthma in 27 patients (26%) and rhinitis in 8 patients (7.7%).

The mean BMI (body mass index) of all our patients is 26.55. A total of 66.3% of our patients are obese according to the WHO, including 42 women and 26 men. Relative to the

age of onset of asthma, obese patients are older at the time of diagnosis, with a mean of 50.75 ± 13.87 years, as compared to 36.44 ± 14.68 of those non-obese ($p = 0$).

Most patients, a total of 68, were non-smokers . We found significant differences in gender for non-smokers with a female predominance (77.52%)

All the patients underwent skin tests with the standard battery as described in the materials and methods section. Fifty-one patients (49%) had positive skin tests. Of this number, 63.2% are women. This percentage represents the total positive skin test, regardless of the allergen.

The mean age at which allergy patients came to our clinic is less (mean age 41.8 ± 16.43 years) than that of the non-allergic patients (49.51 ± 13.25 years) ($p = 0.021$).

In the entire sample, the main sensitizing allergens are mites, affecting 22 persons (21.2%); the second largest group corresponds to polysensitized patients (15.4%).

Allergic persons in our study have more episodes of sinusitis (2.88 ± 0.58) and associated diagnosis of nasal polyposis more frequently compared to non-allergic persons ($p = 0.047$ and 0 respectively). This frequency is lower in mite-sensitized patients ($p = 0.023$) compared to other allergic patients.

In general and significantly, patients sensitized to fungi are younger (18 ± 7 years) ($p = 0.02$) and with lower BMI ($p = 0.045$).

In all allergens, women are more frequently affected, except in the group of fungi with a similar incidence in both sexes ($p = 0.3$).

Non-allergic patients were more obese ($p = 0.008$).

DISCUSSION

As mentioned previously, the purpose of the study was to analyse a cohort of subjects with poorly controlled and refractory asthma and describe the characteristics of their disease, trying to determine which variables are associated with functional impairment in a sample of patients with severe asthma.

Reporting bias must be taken into account, since having obtained data from medical records made by different interviewers, there are missing data. Moreover the added advantage of being a retrospective study is that the data described in the medical record are not influenced by a possible selection bias, since the interviewers were truly blind with no effect whatsoever on the study hypothesis. We are supported by the fact that our data is consistent to some extent with recently published prospective studies.

In our sample, we found that most patients were female (63.5%), middle-aged (mean 45.81 years), with a tendency to be overweight.

The mean BMI of our sample is 26.55; in the Spanish study of J. De Miguel Díez which studied patients with persistent asthma according to the ACQ, patients had a mean BMI of 27.

High body mass index (BMI) increases the severity of the disease, according to an epidemiological study conducted on a large scale in patients with severe and difficult to treat asthma (TENOR) , and it is well known that weight loss is associated with a reduction in asthma symptoms, even without improvements in bronchial hyper-reactivity (BHR). Several studies have shown that obese people have poor asthma control despite appropriate treatment, which may be associated with a different phenotype or a more severe disease.

In recent years, the prevalence of obesity and asthma has increased considerably, which has led to postulate that the two entities could be related.

In several European studies (ENFUMOSA study, TENOR study, De Miguel Díez group

etc.) women most often have poorer control of asthma symptoms. Specifically, in the ENFUMOSA study there was a predominance of females in the severe asthma group with higher BMI and lack of atopy.

The relationship has been clear, but the explanation not so much since specific genetic abnormalities associated with female sex have not been demonstrated although it does seem to be associated with menstruation, hormonal changes and obesity, which according to F.J. Álvarez is more prevalent in women.

Recently Guerra and Castro-Rodriguez et al., in the Tucson cohort, reported that overweight/obesity at age 11 as well as early menarche were risk factors for persistent wheezing after puberty. Later, a study conducted in adults in France by Varraso et al. confirmed this finding. It has also been reported that exogenous oestrogen use is a risk factor for increased incidence of asthma in women.

It was also reported that obesity is directly related to the presence of comorbidities such as OSAS or GERD, but we have found no significant relationship to these parameters.

The rest of the results obtained in our sample appear to significantly suggest that nonallergic patients are more obese ($p: 0.008$). This could mean that in nonallergic patients, obesity may influence the development of severe asthma.

Smoking is associated with reduced odds of complete control of asthma, more frequent use of healthcare resources and accelerated decline in lung function. Asthmatic smokers respond less well to treatment with steroids due to decreased sensitivity, increased eosinophilic inflammation, decreased histone deacetylase activity or impaired function of the steroid receptor.

But according to studies published to date the prevalence of smoking among asthmatic

patients varies from 15-25%.

In the SARP study prevalence of smoking among different groups with mild, moderate or severe asthma was similar (12 to 18%). Our sample data agree with published studies, with active smokers totalling 18.27%, and former smokers 13.46%. In addition, in Dr. De Miguel's group of patients, slightly more than half of the patients admitted to being smokers (52.4%).

All these data lead us to think that there must be other factors besides smoking, given its low prevalence, that are influential factors in the development of severe asthma.

Our group is also characterized by an overall increase in symptoms of rhinitis (61.5%). These data are consistent with those published recently on the ARIA where a close association was shown between rhinitis and asthma.

The presence of nasal polyps in adults with rhinitis requires us to assess the coexistence of asthma, a fact which may occur in up to 70% of these patients. The incidence of nasal polyposis in asthmatic patients is estimated between 7 and 15%. In our study, the rate is 13.5%.

Environmental factors that have been associated with asthma severity have been continuous exposure to allergens such as dust mites, alternaria and cockroaches.

The characteristics of non-allergic asthma, as has been seen in many studies, emerge with the onset of adulthood, with greater severity and prevalence in women.

More than half of our patients (60.6%) had no personal history of atopy, and only 49% had positive skin tests to any of the allergens tested; the main sensitizers are mites (21.2%).

Again, our findings agree with those previously published. There are studies showing that not all allergens produce the same type of inflammation, in fact DerP1 directly affects bronchial epithelium and facilitates the penetration of other allergens and therefore

polysensitization.

It is confirmed that sensitization to *Alternaria* mainly affects the young (18 ± 7 years) and those with a lower BMI ($p = 0.02$ and 0.045 respectively). Sensitization to *Alternaria* should be carefully considered as this type of asthma is associated with an increased risk of near-fatal asthma episodes.

As we have said before, in our group obesity coincides with lack of allergic sensitization.

We found no studies on the relationship of BMI and sensitization to fungi.

Looking at the age of onset of illness of our patients, we see two main peaks, as described above in various samples, one group of younger than 20 years and the other of 30-40 years.

CONCLUSIONS

In conclusion we can say that:

1. There are no studies in such a large sample and with such reduced FEV1 in Spain.
2. Most severe asthmatics are women.
3. Obesity can be considered an independent risk factor in severe asthma.
4. In our sample of patients with severe asthma patients are predominantly non-smokers.
5. Although the majority lack allergic sensitization, mites are confirmed as allergens associated with disease severity in adults.

Introducción.

INTRODUCCIÓN.

DEFINICIONES.

A) ASMA

Actualmente no existe una definición universalmente aceptada de la enfermedad. Según las actuales guías de buena práctica clínica (GINA-*The Global Initiative for Asthma* ^[2] y GEMA- Guía Española para el Manejo del Asma ^[3]), el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea que induce un aumento de la respuesta bronquial, dando lugar a obstrucción extensa y variable del flujo aéreo pulmonar, reversible espontáneamente o con tratamiento, produciéndose así episodios recurrentes de sibilancias^[6].

B) ASMA REFRACTARIA.

La mayor parte de los casos de asma son leves o moderadas ^[7] y generalmente responden bien a los tratamientos pautados, con un ajuste gradual de acuerdo a los síntomas y a la función pulmonar ^[8].

Diferentes estudios internacionales han puesto de manifiesto que el asma es una enfermedad infradiagnosticada e infratratada^[9]. En España, concretamente, se ha estimado que un 52% de los casos no han sido diagnosticados y un 26% de los que presentan síntomas frecuentes no siguen ningún tratamiento^[9].

No obstante, después de excluir a los pacientes con un tratamiento incompleto o no cumplidores del mismo ^[10], podemos identificar a un grupo relativamente pequeño (se supone entre un 5 y un 10% del total de pacientes asmáticos de la población norteamericana y europea), que continúa con: (1) altas exigencias de medicación para mantener el buen control de la enfermedad y/o (2) síntomas persistentes, exacerbaciones de asma, o la obstrucción al flujo aéreo a pesar de tratamiento máximo ^{[11],[12],[10]}.

A lo largo de los años se han utilizado muchos conceptos (“asma severa”, “problemática”, “difícil de tratar”, “severa”, “refractaria”...) que han resultado confusos y mal definidos para caracterizar a estos pacientes.

La capacidad de identificarlos con exactitud ^[9], para así poder establecer un correcto diagnóstico y tratamiento plantea un desafío importante. Y sobre todo, es imperativo desarrollar una definición común de asma severa para clasificar adecuadamente la enfermedad, y permitir la comparación posterior entre varios estudios.

Aunque esto pudiera parecer una tarea obvia, la incertidumbre surge cuando se objetivan unos factores que pueden llevar a un diagnóstico erróneo, entre los que tenemos que tener en cuenta la escasez de tratamiento, ya sea por una mala prescripción médica, como por un mal cumplimiento por parte del paciente; así como el error diagnóstico que trae consigo la confusión de los síntomas con trastornos que imitan el asma.

En los términos más puros, el verdadero paciente con asma severa permanece sintomático con exacerbaciones frecuentes a pesar de un correcto cumplimiento de una prescripción terapéutica apropiada que incluye múltiples medicaciones para el asma ^[9]. No obstante esta definición también quedaría incompleta debido a que existen diferentes patrones de enfermedad ^{[13],[14] [15]}. Por otra parte no se podría encajar una definición basada en una sola evaluación, si no tras un periodo de monitorización relativamente largo ^{[13],[14],[16]}.

Tal vez el más completo intento de definición fue llevada a cabo por la *American Thoracic Society* (ATS), en el año 2000 ^[6]. Se usó el término asma refractaria para describir no sólo a los pacientes con “asma fatal”, sino que se propone abarcar los subgrupos de asma antes descritos como “asma severa”, “asma corticodependiente y/o resistente”, “asma de difícil control”, “asma mal controlada”, “asma frágil”, o “el asma irreversible”. Clínicamente, los pacientes con asma refractaria pueden presentar una variedad de condiciones separadas y/o que se superponen. Estos pueden incluir (1) amplia y/o brusca variabilidad del flujo espiratorio máximo (*peak flow*, es el mayor flujo que se alcanza durante una maniobra de espiración forzada. Se expresa en litros/minuto) (" denominada asma frágil o explosiva "), (2) la limitación crónica al flujo aéreo, (3) rápido y progresivo deterioro de la función pulmonar, (4) expectoración abundante, y (5) mala respuesta al tratamiento con corticoides ^{[6],[17], [15], [18]}.

La *British Thoracic Society* (BTS) sugiere el cumplimiento de unos criterios diagnósticos para la definición de asma refractaria ^[6]. Esta definición se establece cuando se cumplen dos criterios mayores:

A: tratamiento más del 50% del año anterior con corticoides orales o

B: tratamiento continuo con corticoides inhalados a dosis altas o equivalente a por lo menos 1.000mg de propionato de fluticasona en un día;

O uno de ellos, junto con dos de los siete criterios menores:

a) necesidad de tratamiento adicional con agonistas de los receptores beta adrenérgicos de acción prolongada, teofilina o antagonistas de los receptores de los leucotrienos;

b) síntomas que requieren de utilización de agonistas beta adrenérgicos de acción corta, a diario o casi a diario;

-
- c) persistencia de obstrucción al flujo aéreo (80% del volumen espiratorio forzado en un segundo);
 - d) necesidad de una o más visitas médicas a urgencias al año;
 - e) tres o más pautas de esteroides orales en un año;
 - f) rápido deterioro en la función pulmonar con la reducción de la dosis de esteroides inhalados;
 - g) un episodio de asma fatal en el pasado ^[6].

Para calificar el asma de refractaria es preciso que se hayan excluido otras afecciones con síntomas parecidos, que los factores potencialmente agravantes estén controlados y que el cumplimiento terapéutico sea óptimo ^{[17], [6], [19], [1]}.

Como en el momento del inicio de la investigación de esta tesis, esta definición nos pareció la más exigente, fue una de las que se tomó en cuenta a la hora de clasificar a los pacientes. Es importante señalar que la definición de la ATS fue desarrollada según un acuerdo general y que no se ha visto sujeta a una evaluación prospectiva ^[9]. En recientes estudios ^[20], así como en diversos métodos usados en la actualidad para evaluar la severidad de la enfermedad (NAEPP: Programa nacional de educación y prevención del asma; y el TENOR^[5]: Epidemiología e historia natural del asma: Avances y pautas de tratamiento) han asociado la evaluación médica de la severidad con el número de visitas a los servicios de urgencias, así como, el número de hospitalizaciones ^[21]. Estos estudios sugieren que la medición de la asistencia médica es un importante factor a añadir a las medidas tradicionales de severidad de la enfermedad. La incorporación de estas medidas en la definición de la ATS debería mejorar nuestra capacidad para identificar al subgrupo de los pacientes severos responsables de la morbilidad y la mortalidad asociada con la

enfermedad severa ^[9]. De hecho, se asume un aumento del riesgo de mortalidad en aquellos pacientes asmáticos con un ingreso previo por un episodio de estatus asmático ^{[22], [23]}.

EL NAEPP (*The National Asthma Education and Prevention Program*) y la GINA (de 1995 y su actualización en 2002 y 2014) categorizaron la enfermedad en función de su gravedad inicial previa al tratamiento (basada en criterios clínicos y funcionales);^[24] evalúan la severidad de la enfermedad sobre la base de síntomas nocturnos, empleo de broncodilatadores de acción corta, frecuencia de las exacerbaciones que afectan a las actividades diarias, y la medición de la función pulmonar previa al tratamiento. En este caso, elementos subjetivos (síntomas de los pacientes) y datos objetivos (la función pulmonar) son ponderados igualmente en estos esquemas de clasificación y han demostrado que los síntomas respiratorios pueden tener una mala correlación con las medidas de obstrucción de la vía aérea (FEV1) ^{[25], [26], [27]}. Múltiples estudios han mostrado que tanto pacientes como médicos evalúan de forma inexacta la severidad de la enfermedad, conduciendo a un déficit de tratamiento ^{[27], [28], [29]}.

En este trabajo también se tuvo en cuenta la clasificación expuesta por GINA para definir a los pacientes.

Miller y colaboradores (cols.), en 2005, analizaron la concordancia entre el NAEPP y los esquemas de clasificación indicados en el GINA, con la evaluación del médico de atención primaria y encontraron escasa correlación con estos métodos de clasificación ^[21] de la enfermedad.

Lo cierto es que, a pesar de todas estas definiciones, aún se objetiva en diversos estudios que existe una alarmante discrepancia entre la gravedad de los síntomas y el grado de control percibido por los pacientes y los médicos^[30]. Por lo que, ya en la actualización de GINA de 2006, se introdujo la clasificación del grado de control alcanzado una vez

instaurado el tratamiento, de manera que se comienza a hablar ya de asma controlada, parcialmente controlada o no controlada, según los síntomas diarios, las limitaciones de actividades físicas, los síntomas nocturnos, las exacerbaciones, la necesidad de medicación de rescate y la función pulmonar. ^[24]

La Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio y Cirugía Torácica (SEPAR) adopta también el término de asma de control difícil (ACD) y la define como asma insuficientemente (o mal) controlada a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínico. Este término aglutina variantes o fenotipos de la enfermedad tales como el asma muy grave, de riesgo vital, inestable, dependiente de corticoides o resistente a corticoides. Se acepta que un 5% de los enfermos asmáticos padecen ACD^[31].

En la actualización de la Guía Española para el Manejo del Asma de 2009 (GEMA 2009) ^[3] se establece que el diagnóstico final de ACD exige tres condicionantes previos: verificar que el tratamiento antiasmático es el adecuado y se cumple correctamente, descartar otras enfermedades que se asemejan al asma y asegurar el control de los factores agravantes de la enfermedad, para lo cual hay que evaluar otras causas habitualmente ajenas a la enfermedad que conllevan una escasa respuesta terapéutica.

En la consideración de los rasgos que definen el asma refractaria, Cockcroft y Swystun argumentan ^[32] que " el asma bien controlada " no excluye el asma refractaria. Al contrario, algunos pacientes con asma refractaria siguen teniendo síntomas persistentes u obstrucción al flujo aéreo a pesar de altas dosis de corticoide inhalado u oral.

Es por ello, que en este trabajo una clasificación (GINA) no excluye a la otra de asma refractaria y se han usado las dos.

En los últimos años se han realizado varios registros multicéntricos como ENFUMOSA^[1], SARP^[4] y TENOR^[5] que incluyen pacientes con asma de control difícil, usando diferentes definiciones de gravedad y control, por lo que alcanzar conclusiones comparando los estudios es difícil^[30].

Las actualizaciones más recientes tienden a diferenciar los conceptos de gravedad y control del asma. Se define la gravedad como la intensidad intrínseca de la enfermedad, determinada en parte por los diversos fenotipos, y control como el grado en el que se consigue minimizar las manifestaciones de la enfermedad. Los últimos intentos de revisión y unificación de conceptos se ha realizado por parte de un grupo de expertos de la WHO^[33], en la que se establecen dos grupos de asma grave en los pacientes tratados: asma grave difícil de tratar, condicionada por la presencia de factores agravantes y comorbilidades y la resistente al tratamiento que incluye dos subgrupos: el asma grave resistente al tratamiento controlada, que mantiene el control sólo con el máximo nivel de tratamiento y el asma refractaria. La SEPAR, reserva el término de ACD falsa, para los pacientes que se controlan tras tratar los factores agravantes y de comorbilidad^[30]. Y por último el Grupo de Trabajo sobre Asma Grave perteneciente al Comité de Asma de la Sociedad Española de alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), ha realizado una reciente revisión de la mejor evidencia científica disponible hasta diciembre de 2011 sobre asma grave en niños y adultos, y distingue el asma severa persistente (aquella que necesita de altas dosis de tratamiento para mantener el control); asma severa persistente infratratada (no recibe un correcto tratamiento, por mal diagnóstico o mal cumplimiento); asma de difícil control (aquella en la que los factores de riesgo o comorbilidades no están controlados); asma severa persistente controlada (asma controlada con altas dosis de tratamiento, que no se puede reducir sin perjuicio del control de la enfermedad); asma severa persistente

parcialmente controlada (está tratada con altas dosis de tratamiento y aún así, no se consigue por completo el control diario de los síntomas o exacerbaciones) ; asma severa persistente no controlada (asma particularmente agresiva que está mal controlada, a pesar de estar con altas dosis de tratamiento con riesgo de producir efectos secundarios importantes en el paciente); asma severa persistente córtico dependiente (asma no controlada que precisa diariamente de corticoides para el control de síntomas o prevención de exacerbaciones); y por último asma severa persistente córtico resistente (asma severa no controlada en la que, a pesar de altas dosis de corticoides, no se consigue el control de la enfermedad ni la prevención de reagudizaciones)^[34].

Por consiguiente, está demostrado que son muchos los factores que influyen en la definición de asma de difícil control y que incluyen al paciente, al médico y la falta de criterios unificados.

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA.

Prevalencia.

A pesar que el asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, y existe abundante literatura científica sobre ella, la carencia de una definición precisa y universalmente aceptada, hace que sea difícil realizar una comparación fiable sobre la prevalencia del asma en las diferentes poblaciones ^[9].

Además, la prevalencia del asma varía dependiendo de la región geográfica, el clima, el estilo de vida y la edad de los sujetos, sumado a que determinados estratos poblacionales tienen un mejor acceso a la sanidad y son, por tanto, más frecuentemente diagnosticadas que otros ^[16].

No obstante, debido a que en las últimas décadas ha aumentado la frecuencia de esta patología se hace necesario alcanzar una estimación sobre la prevalencia y la incidencia de la enfermedad ^[35].

Parece que la prevalencia global de asma varía desde un 1-18 % de la población en los diferentes países ^[6]. Según estudios de la OMS (Organización Mundial de la Salud), el asma es la séptima enfermedad más prevalente en el mundo. Ya en el año 2000 la OMS sugirió que entre 100 y 150 millones de individuos sufren asma en el mundo. Se estima que en los países del oeste de Europa, en las zonas industrializadas se ha doblado en los últimos 10 años, llegando a un 10-13% de la población^[36].

En España, entre el 5 y el 10% de la población adulta padece asma, prevalencia que parece inferior a la de los países anglosajones y centroeuropeos.

No tenemos datos sobre la prevalencia del asma de control difícil o refractaria ya que también carecemos de estudios poblacionales adecuados y, como ya se ha dicho, no existe una definición precisa de este subgrupo de pacientes, aunque casi todas las publicaciones al respecto estiman que alrededor del 5-10% de los asmáticos tiene asma de control difícil^[30]. Auerbach y cols. ^[7] realizaron un estudio en jóvenes varones militares de origen israelí, encontraron una prevalencia de enfermedad asmática del 6.4 %. Menos del 1 % de estos pacientes tenían asma severa, pero esta fue definida por la dependencia de esteroides y un FEV1 de menos del 50 % del que teóricamente les correspondería.

El estudio ISAAC^[37], comenzó en el año 1992, cuando un grupo de pediatras y epidemiólogos alemanes (Bochum y Munich), neozelandeses (Wellington y Auckland) decidieron poner en marcha un estudio epidemiológico sobre el asma y enfermedades alérgicas con una metodología común, que permitiera hacer comparables los resultados en distintas áreas geográficas, incluso con un idioma diferente. Es un proyecto mundial de

investigación sobre la prevalencia y factores de riesgo asociados a asma y enfermedades alérgicas en la infancia. España participó también, y se demuestra importantes diferencias en la distribución geográfica del asma. Los síntomas son más frecuentes en los niños y adolescentes que viven en la costa norte y noroeste atlántica del país y estas diferencias aparecen ya en edades muy tempranas.

Se ha estimado que en adultos cerca del 10% de los casos de asma tienen una causa ocupacional ^[38]. Una proporción que podría ser incluso algo más elevada en España, según un estudio realizado en la zona norte de Barcelona en 1998 por Monsó y cols. donde se objetivó una prevalencia de 1,7/1.000 de asma ocupacional en esa zona ^[39].

En este trabajo se estudió también la ocupación de la población.

Incidencia

La incidencia de asma en la población general ha sido menos medida que la prevalencia, por la dificultad adicional asociada a la realización de estudios de cohorte, necesarios para su determinación. Y en el caso de asma refractaria es casi imposible de determinar.

En los estudios efectuados, la incidencia de la enfermedad ha sido muy variable, entre los 100 y los 1.000 casos nuevos por cada 100.000 habitantes por año, en función de la edad media de la población investigada; siendo la incidencia mucho más elevada en los estudios que han incluido población de menor edad, ya que el asma es una enfermedad, predominantemente, de la infancia ^[16].

Los estudios de cohorte realizados han confirmado una incidencia elevada de asma en la población de menor de edad, que ha aumentado en las últimas décadas. La incidencia anual en la población adulta se ha situado entre los 100-500 casos nuevos por cada 100.000 sujetos, siendo menor en las muestras poblacionales de mayor edad sin mostrar cambios significativos en esta franja de edad en las últimas décadas ^[16].

Mortalidad y costes.

Parece que la mortalidad por asma oscila entre el 1,11 al 1,7/100.000 ^[16].

En España, se estima que la tasa de mortalidad es de 2-3/100.000, mientras que en EEUU es más alta, sobre todo, en mujeres y en un nivel socioeconómico-educativo más bajo. En esto pueden influir múltiples factores, como pueden ser: la diferente tasa de prevalencia, los diferentes factores de riesgo, la menor disponibilidad de los sistemas sanitarios y las diferentes formas de actuación por parte del médico ^[16].

El asma refractaria es una enfermedad común de predominio mundial, pero sobre todo en países industrializados ^[40]. En Estados Unidos, más de 20 millones de personas tienen síntomas compatibles con diagnóstico de asma, y casi 5.000 personas mueren cada año con asma como única causa subyacente de muerte ^{[41], [42]}. Aunque el predominio global de asma se hubiera elevado en EEUU, hay pruebas de que el porcentaje de crecimiento anual parece haberse estabilizado. Simultáneamente, ha habido un crecimiento de los pacientes ambulatorios con una caída de las hospitalizaciones, sugiriendo que el desarrollo y la puesta en práctica de un tratamiento escalonado (según las indicaciones NAEPP ^{[43],[44]} , así como GINA^[2, 45]) puedan mejorar resultados.

Un equipo de científicos encabezados por la doctora Sánchez Bahílo ha analizado las tasas de mortalidad por asma en nuestro país de 1960 a 2005 a partir de los datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Los datos son significativos, en 1960 la tasa de mortalidad era del 9,36 % y en el 2005 de 2,22 % lo que representa una caída de 7 puntos. Además, la reducción es mayor en varones (12,26% al 0,96%) que en mujeres (6,58% al 3,44%). ^[46]

Sin embargo, esta notable disminución de la mortalidad del asma no se correlaciona con su prevalencia. En España, como en otros países desarrollados, la prevalencia del asma ha aumentado en este periodo de tiempo.

Impacto económico.

También es importante el coste de la enfermedad en el sistema de salud del país, incluyendo los costes médicos directos (fármacos e ingresos) y los indirectos (muerte prematura, absentismo laboral).^[46]

A pesar de estas tendencias favorables en el predominio total del asma y en los resultados de asistencia médica, y aunque el asma severa probablemente represente menos del 10 % de toda el asma, estos pacientes son responsables de una parte desproporcionada de los gastos asociados a la asistencia médica y a la morbilidad asociada con la enfermedad ^{[47], [48, 49], [50]}.

La OMS ha estimado que anualmente se pierden 15 millones de años/vida por incapacidad laboral ^{[51] [52]}

Según estudios realizados en EE.UU., el asma causa casi 3 millones de visitas al médico y produce unas 200.000 hospitalizaciones al año.

Serra-Batlles y cols., en un estudio europeo, estimaron que el coste promedio por paciente con asma severa, es casi seis veces el coste que se dedica al cuidado de un paciente con asma leve^[50].

El coste medio de un paciente de asma en España es de 1.726 euros anuales y, actualmente, se estima que hay 3 millones de asmáticos, abarcando un amplio espectro de edades.^[53]

EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA

Factores de riesgo.

Tanto la asistencia a centros de urgencias como los ingresos hospitalarios se han visto relacionados con diversos factores como son bajo nivel socioeconómico ^[8], pobre accesibilidad a los sistemas sanitarios ^[8] y el coexistir de enfermedades psicológicas y psiquiátricas ^[53]. Además, también se ha visto que los pacientes con ataques de asma severa se asocian con mayor frecuencia a determinadas características como el sexo femenino, edad avanzada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, bronquiectasias, infecciones crónicas como las producidas por *Chlamydias*, rinosinusitis, disfunción de cuerdas vocales, reflujo gastroesofágico, alérgenos ambientales, exposición ocupacional, intolerancia a aspirina, enfermedades sistémicas como por ejemplo la enfermedad tiroidea o la vasculitis, el tabaquismo y el incumplimiento del tratamiento ^{[13, 14],[15, 54-60],[6]}. En algunos de estos procesos existe sensación disneica, de manera que varias de estas condiciones podrían coexistir y dar lugar a una aparente falta de respuesta al tratamiento. En más de un tercio de evaluaciones sistemáticas realizadas se manifestaron diagnósticos erróneos de procesos que simulan o agravan el asma ^{[61], [17]}. Por tanto, en personas con asma de control difícil, es primordial la identificación de estos factores que pueden causar síntomas similares, antes de aumentar el tratamiento. Y aunque ciertos autores promulgan que el tratamiento de los factores agravantes puede ayudar a controlar el asma, no hay estudios que demuestren de forma significativa la mejoría de los síntomas asmáticos con el tratamiento de estos factores ^{[13, 56-60]-[14, 61]}

Aparte de estos datos, conocidos ya, existen otros factores endógenos y exógenos implicados en el asma de difícil control, que contribuyen a la repetición de exacerbaciones y que aún son desconocidos ^[56-58]

El estudio TENOR (*The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens*) demostró que los costes de estos pacientes eran más del doble que los de los pacientes controlados, y que el coste se incrementaba de forma directamente proporcional a la falta de control. En este estudio se encuentran además como factores de riesgo para la exacerbación e ingresos hospitalarios: el sexo femenino, la edad más joven, la obesidad, no ser de raza blanca, FEV1 postbroncodilatador menor del 70% del teórico, historia de neumonía, diabetes, cataratas, intubación por asma previa y tres o más ciclos de esteroides en los 3 meses previos. Se asociaban con severidad de asma en los pacientes más jóvenes también un alto porcentaje de pruebas cutáneas positivas y niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE). En cuanto a los factores de riesgo asociados con el desarrollo de una obstrucción fija de la vía aérea se han detectado la edad, el sexo femenino, raza negra, historia de tabaquismo, intolerancia a la aspirina y asma de larga evolución, mientras que el ser hispano, de mayor nivel cultural, tener historia familiar de dermatitis atópica, la presencia de mascotas en el domicilio y la sensibilización al polvo son factores protectores. La ingesta de aspirina, asimismo, se ha asociado con ataques graves de asma y remodelado. Otro estudio epidemiológico, el estudio ENFUMOSA, mostraba que el sexo femenino, la obesidad y la falta de atopia se asociaban con mayor severidad de la enfermedad, mientras que no identificó factores de riesgo en la infancia.

El estudio *Severe Asthma Research Program of the National Heart, Lung and Blood Institute* (SARP)^[4] propone una definición funcional del asma grave y encuentra que son factores de riesgo independientes para esta forma de manifestación, un FEV1 disminuido, historia previa de neumonía y menor número de pruebas cutáneas positivas[31]

a) *El mal cumplimiento terapéutico y los factores psicológicos.*

Una de las razones más comunes para la persistencia de la sintomatología asmática es el escaso seguimiento del tratamiento prescrito. El estudio Brompton ^[14] evaluó el cumplimiento terapéutico con prednisona oral: en la mitad de los pacientes había niveles bajos o indetectables de prednisona en suero y /o normales de cortisol, lo que sugiere la falta de cumplimiento por parte de los pacientes.

En el estudio Belfast ^[62], un 25% de los pacientes que tomaban teofilina y aproximadamente un 60% de los que tomaban prednisona carecían de niveles séricos de estas sustancias. Esta falta de tratamiento siempre debe evaluarse antes de definir a un paciente como "resistente a los esteroides" o "asma córtico-dependiente" así como antes de cambiar un tratamiento. No obstante esta evaluación, a la hora de hablar de inhaladores es difícil aunque necesaria, y es importante abordar en cada visita clínica las razones de esta falta de cumplimiento. Entre éstas hay que tener en cuenta la ausencia de beneficio inmediato del tratamiento con esteroides inhalados, el temor a los efectos secundarios, la falta de concienciación sobre la necesidad del tratamiento, el déficit en educación sobre su enfermedad, la restricción económica, y factores demográficos como el sexo o el origen étnico.

Es difícil separar si la falta de control de los síntomas hace a los pacientes asmáticos más inestables psicológicamente o si las enfermedades psiquiátricas empeoran el control del asma. La patología psicosocial se asocia con un aumento de la morbilidad en el asma en la mayoría de los estudios pero no en todos ^{[63], [53]}. En la cohorte de Belfast ^[13], un 49% de los pacientes tenían un diagnóstico psiquiátrico, principalmente depresión, aunque la identificación y el tratamiento adecuado de esta enfermedad no se ha relacionado con un

mejor control del asma. En el estudio Brompton ^[14], el 38% de los pacientes tenían asociado un componente psiquiátrico, sin embargo, continúa sin poder demostrarse si son factores casualmente vinculados con la severidad del asma o si la identificación y tratamiento de la enfermedad psiquiátrica puede afectar al asma.

b) Genética.

Como ocurre en la mayoría de las enfermedades complejas, los factores que influyen en el desarrollo de las mismas pueden dividirse en genéticos y ambientales. Desde una perspectiva genética, en el asma ha sido difícil implicar a un solo gen, más bien se trata de una compleja enfermedad en la que participan múltiples genes. En el caso del asma grave lo más probable es que ocurra lo mismo. Existen datos sobre dos mutaciones en la región promotora de la interleucina 4 (IL-4) o el gen que codifica las regiones de los receptores de la IL-4, algunos de los cuales se han vinculado a la pérdida de la función pulmonar ^[64, 65]. Por otra parte, los genes relacionados con los factores “no-Th2” también se han asociado con la gravedad del asma grave, incluidos los destinados al TGF-1 (*Transforming Growth Factor 1*) y la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos, los cuales pueden promover reacciones fibróticas ^[66, 67]. Un pequeño estudio, realizado en los Países Bajos propuso que los polimorfismos en ADAM-33 se asocian a un rápido deterioro de la función pulmonar ^[68]. En estudios prospectivos, polimorfismos, sobre todo, en el receptor 2, fueron los que dieron lugar a la traslocación de la posición 16 de la arginina (Arg / Arg), que se han asociado con empeoramiento clínico así como con un aumento del uso de agonistas beta adrenérgicos de acción corta ^[69]. Este polimorfismo está presente en, aproximadamente, el 15% de la población blanca y el 25% de la población afroamericana ^[70].

Hay pruebas documentadas de que, en determinadas zonas con un nivel socioeconómico bajo existe un uso excesivo de agonistas beta adrenérgicos. Parecen existir diferentes respuestas a broncodilatadores en estos grupos basadas en diferencias genéticas, raciales o étnicas en comparación con la población general. Aunque se ha visto que en adultos el asma es más frecuente en mujeres, no se han demostrado anomalías genéticas específicas relacionadas con el sexo femenino [1], [5]. Las teorías de este tipo de sesgos hacia la población del sexo femenino incluyen elementos relacionados con cambios hormonales así como la influencia de la obesidad (que es más prevalente en las mujeres), pero las relaciones definitivas todavía no se han demostrado.

c) Factores ambientales.

La sensibilización hacia un alérgeno y la exposición al mismo, sobre una base genética y unida a otros factores exógenos parecen ser los que influyen en el desarrollo del asma [71, 72]. Se ha objetivado esta asociación en poblaciones diferentes de pacientes asmáticos y con hiperreactividad, ante la exposición a los diferentes alérgenos ambientales a los que están sensibilizados, como por ejemplo estudios con niños sensibilizados a *Alternaria* y que viven en un ambiente desierto, los ácaros en adolescentes que viven en Virginia central y el epitelio de gato en varones adultos [73-75]

La exposición a alérgenos se ha descrito desde hace mucho como un importante factor de riesgo para el desarrollo de asma grave, y sobre todo en el caso de los ácaros, las cucarachas y la *Alternaria* [76, 77]. En todos estos estudios, sin embargo, no ha habido distinción formal entre asma grave y asma de control difícil. La combinación de estos datos sugiere que, aunque la presencia de las respuestas alérgicas puede predisponer al asma

alérgica, no pueden ser éstos, los factores principales que contribuyen a la gravedad ^[1].

Existen teorías sobre la importancia relativa de los factores genéticos frente a los exógenos en el desarrollo de la enfermedad asmática, realizadas sobre gemelos monocigóticos/dicigóticos ^[78, 79]

Duffy y sus cols.^[79], publicaron que 62 pares de gemelos monocigóticos con diferente desarrollo de asma, presentaban como elemento distintivo más importante la sensibilización a ácaros, seguido de la cucaracha y el gato. En cuanto a los gemelos dicigóticos, el que tenía asma se diferenciaba del que no, en la sensibilización polínica y a hongos. Sobre la base de estos datos, se consideraron causas importantes de asma tanto factores genéticos como ambientales. En todos los casos, sin embargo, se sabe poco sobre la influencia de la genética en la severidad de la enfermedad.

Los estudios realizados hasta ahora han asociado las alteraciones del promotor de la IL 4 y del TGF-B con la enfermedad más severa, pero las asociaciones son débiles ^[80].

En el caso del tabaco, la relación con la exposición del alérgeno y la severidad del asma está menos clara. Los estudios parece que asocian la sensibilización a *Alternaria* con un aumento del riesgo tanto de episodios de asma severa ^[81] como de desenlace fatal ^[82].

Además, hay un estudio que evaluó el riesgo combinado de sensibilización y exposición en una población de niños asmáticos procedentes de ciudades interiores ^[77]. Se demostró que los niños con mayor número de hospitalizaciones eran aquellos que presentaban mayor exposición a cucaracha. Es interesante que en ese estudio, el nivel de sensibilización y exposición a los ácaros o gatos no se relaciona con enfermedad más severa. Lamentablemente, estos estudios pueden distinguir sólo una asociación entre sensibilización y exposición a cucaracha, pero son necesarias pruebas de causa y efecto, para poder determinar si la asociación entre individuos sensibles y la enfermedad severa es

por un efecto directo de los elementos antigénicos de la cucaracha o se pueden asociar otros elementos ambientales o genéticos.

Estudios intervencionistas realizados en Europa con pacientes con asma severa apoyarían el papel de la exposición del alérgeno en la severidad de la enfermedad. Pacientes con asma severa que son trasladados de su domicilio a otras zonas con menos alérgenos, mejoraron la función pulmonar, la reactividad de la vía aérea, la sintomatología y las necesidades de tratamiento^[83]. La vuelta a su casa se asocia con un empeoramiento de su enfermedad.

Aunque la inmunoterapia con alérgenos ha sido usada para el tratamiento del asma refractaria (a menudo con el riesgo que conlleva para el paciente debido a la obstrucción severa que presenta), hay pocos datos que apoyen que mejora el curso de la enfermedad.

Un importante factor exógeno asociado con la enfermedad asmática (aunque no necesariamente con la severidad) es el desarrollo de infecciones respiratorias, sobre todo virales, como ocurre con el *Virus Respiratorio Sincitial (VRS)* en la infancia, mientras que los agentes patógenos como el *Micoplasma* y la *Chlamydia* suelen jugar su papel en los adultos^[84-86]

Los estudios que emplean técnicas sumamente sensibles, incluyendo la reacción en cadena de la transcriptasa inversa de la polimerasa (RT-PCR), han documentado infecciones virales en aproximadamente la mitad de los adultos con una exacerbación de asma^[87], y en el 80-85 % de las exacerbaciones en niños escolarizados y ancianos^[88]. Aunque las infecciones virales en niños, en particular con el *Virus Respiratorio Sincitial*, el virus de gripe y el *Rinovirus*, se han asociado con episodios de asma prolongados, la importancia de tales infecciones a la hora de iniciar el estado asmático o determinar la severidad es confusa^[89, 90]. Los modelos experimentales de infecciones virales sugieren que el *Rinovirus* puede aumentar el nivel de inflamación eosinofílica y la hipersensibilidad de la vía aérea en

individuos alérgicos, no asmáticos ^[91]. Además, algunos virus respiratorios pueden ser más "asmagénicos" que otros ^{[92], [89]}. Los estudios en ratones sugieren que los efectos del VRS sobre la hipersensibilidad de la vía aérea requieren procesos alérgicos concomitantes ^[93, 94]. Como con los alérgenos, los factores anatómicos, la sensibilidad genética, y la exposición al humo del tabaco, también pueden determinar la respuesta al virus ^[90].

Los agentes laborales, son conocidos como productores de asma ocupacional y agravantes del asma existente ^[95]. La exposición continua puede conducir a la progresión de la enfermedad y el retiro del lugar de trabajo, a menudo, mejora la enfermedad.

La polución del aire puede influir en la gravedad del asma de 2 formas: por efecto irritante directo, que causa inflamación de la vía respiratoria y aumento de la respuesta bronquial; o por alteración de la respuesta inmunitaria a los alérgenos del entorno. Los niños que viven en zonas con mucha polución tienen ataques de asma más asiduamente que aquellos que viven en zonas de baja polución.

Los contaminantes, tanto extradomiciliarios como intradomiciliarios, son también un factor que puede hacer que un asma sea más difícil de controlar. Por ejemplo, el óxido de nitrógeno (NO₂), el dióxido de azufre (SO₂), el monóxido de carbono (CO) y el ozono se han relacionado tanto con la mortalidad por asma como con los ingresos hospitalarios.

Finalmente, los alergenios ambientales, parecen desempeñar un papel en las exacerbaciones de asma, al menos en algunos individuos ^[96, 97]. El fenotipo de pacientes con mayor riesgo de padecer una alteración en la vía aérea en relación con aquellos con menos riesgo no está bien definido.

d) Humo del tabaco.

Parece ser que también contribuye al desarrollo de asma grave, con datos que nos sugieren que los fumadores son más sintomáticos, presentan exacerbaciones más graves y frecuentes y tienen un deterioro de la función pulmonar más rápida que los sujetos no fumadores ^[98-100]. Se añade el hecho de que limita la respuesta al tratamiento con esteroides ^[101].

Se sabe que la exposición al humo del tabaco en el útero y pasivamente durante la infancia predispone a los niños a padecer asma y/o reducción de la función pulmonar ^[102-107] Hanrahan y colaboradores ^[102] notaron una disminución del flujo espiratorio máximo en relación a la capacidad funcional residual en niños cuyas madres fumaron durante el embarazo.

Martinez y colaboradores ^[103] publicaron que niños con asma durante el primer año de vida, con una disminución de Vmax FRC entre el 1^{er} y el 6^o año de edad, se asociaban con un aumento en los antecedentes de madre fumadora.

Weiss y cols. ^[104], Martinez y cols. ^[105] y Lewis y cols. ^[106] demostraron que la exposición al humo de tabaco aumenta las probabilidades de asma persistente, así como del diagnóstico de asma y/o disminución de la función pulmonar.

Tanto la exposición al humo del tabaco en el periodo prenatal como en el posparto predispone a los niños a bronquitis, obstrucción de la vía aérea y otras enfermedades respiratorias además del asma ^[108, 109]. Parece ser que la exposición prenatal sería un factor de riesgo más importante ^{[102] [106, 107]}. No se entiende bien el mecanismo por el cual el tabaco induce tal riesgo. Aunque la exposición de tabaco aumente las infecciones respiratorias, el papel real de infecciones en la producción "del asma" es aún polémico, con algunos datos que apoyan un papel "protector" para ciertos tipos de infecciones ^[110]. Hay aún menos datos para apoyar la influencia de exposición pasiva de humo de tabaco sobre el estado alérgico, o la severidad de síntomas asmáticos.

e) Factores agravantes.

Una amplia variedad de comorbilidades se ha asociado con el asma grave, pero, al igual que los factores enumerados anteriormente, su impacto sobre el desarrollo o mantenimiento de asma grave es poco claro.

Sinusitis: es muy común en el asma severa, con alguna evidencia de sinusitis en más del 80% de esta población. La gravedad de la sinusitis ha sido asociada con la inflamación y con alteraciones en la función pulmonar ^[111]. Por desgracia, el tratamiento a largo plazo de la patología sinusal es poco eficaz para permitir la determinación de si se trata de un proceso casual o paralelo.

Además, la sinusitis crónica parece que juega un papel causal en el asma de difícil control. Estudios clínicos y experimentales indican que la inflamación sinusal puede causar empeoramiento de enfermedad de vía aérea inferior ^[112]. Se ha mostrado que el tratamiento médico y quirúrgico adecuado de la sinusitis en el paciente asmático puede causar tanto una mejoría nasosinusal como de los síntomas asmáticos con menos visitas al médico y una disminución en la necesidad de tratamiento ^{[113, 114], [9]}

Las infecciones respiratorias, en particular las de origen viral, inducen exacerbaciones de asma ^[87, 88]. Sin embargo, las bacterianas, incluyendo las atípicas, también se han asociado a las exacerbaciones de asma, en particular cuando está presente la sinusitis ^{[11], [114]}

El reflujo gastroesofágico (RGE) se considera un potencial desencadenante, aún en ausencia de síntomas gástricos ^[115].

El RGE provoca aspiración de fluidos en la vía aérea, causa tos y sibilancias; puede diagnosticarse falsamente como asma o puede agravar el asma, con episodios de tos y

dificultad respiratoria especialmente nocturnos. Las cifras de prevalencia de RGE en niños asmáticos pueden llegar al 60% [66]. La investigación de la presencia de esta enfermedad en los niños asmáticos mal controlados debe tenerse en cuenta, y si bien los pacientes con asma y RGE muestran un peor control del asma, no está del todo claro que el tratamiento del reflujo mejore el asma [67, 68].

La relación entre RGE y las sibilancias es compleja y puede obedecer a los siguientes factores:

- El RGE puede causar sibilancias, como resultado directo de la aspiración a pulmón o de forma secundaria a la acidificación del esófago inferior que provoca un empeoramiento del reflejo de la hiperrespuesta bronquial.
- El RGE puede ser transitorio y aparecer sólo en el momento de la exacerbación asmática y agravarla.
- La propia asma puede condicionar un RGE a consecuencia de los cambios en la presión intratorácica.
- El RGE puede ser asintomático, sin relación alguna con el asma.

La alteración psicológica, se ha asociado con exacerbaciones recurrentes de la enfermedad. Se ha demostrado que varios factores psicosociales se relacionan con el pobre control del asma y ataques severos [60, 62]; sin embargo, se necesitan amplios estudios longitudinales para aclarar si estas alteraciones psicológicas son la causa o la consecuencia de la pérdida de control del asma. Si se reconocen y se tratan estas alteraciones, se podría reducir considerablemente la frecuencia de las exacerbaciones de asma [63], [114]. Formas extremas de psicopatología, como el trastorno bipolar, los trastornos de la personalidad y la esquizofrenia; no parecen relacionarse más frecuentemente con asma grave. Seguramente, la misma asma refractaria, en sí misma, puede ser una condición que induce ansiedad.

Las alteraciones psicológicas, tanto a nivel familiar como individual, conllevan un empeoramiento de los síntomas y un incremento en la necesidad de medicación, y suponen también una barrera para la educación sobre asma y el correcto cumplimiento terapéutico. Existen factores psicosociales que pueden afectar a la percepción del control del asma e influir negativamente en la actitud hacia el tratamiento y el autotratamiento. La disfunción pulmonar, en ocasiones, parece relacionarse con disminuciones en la percepción de la hipoxia; mientras que la respuesta a hipercapnia, es por lo general, normal ^[116]. Mientras una teoría sostiene que esta percepción reducida tiene una base genética, otras posibilidades incluyen un cambio en la musculatura respiratoria. Hay otros estudios que sugieren que la presencia de eosinofilia persistente en esputo (inflamación eosinofílica) a pesar de tratamiento corticoideo se asocia con una disminución en la percepción de la disnea^[116, 117], ^[118, 119]. Mejorar el entendimiento de esta situación es importante ya que la percepción reducida se ha relacionado con episodios de asma fatal y por tanto supone un riesgo para la vida ^[116].

La tos psicógena se trata frecuentemente como un asma. La tos suele desaparecer durante el sueño, dura semanas (a veces meses) y es refractaria a todo tipo de tratamiento y debe siempre incluirse en el diagnóstico diferencial del ACD ^[18, 120].

El *índice de masa corporal alto*, aumenta la gravedad de la enfermedad, según un estudio epidemiológico reciente y realizado a gran escala en pacientes con asma grave y difíciles de tratar (TENOR) ^[5].

Es un hecho conocido que la pérdida de peso se asocia a una reducción de los síntomas asmáticos, incluso sin mejoría de la hiperreactividad bronquial (HRB). Por el contrario la obesidad es un factor de riesgo para presentar asma y aumenta la sintomatología asmática. El índice de masa corporal puede estar directamente relacionado con la gravedad del asma.

Estudios recientes demuestran que los obesos tienen peor control a pesar del tratamiento correcto por lo que pudiera ser un fenotipo distinto o una enfermedad más grave [65]. La obesidad se relaciona con disminución de volúmenes pulmonares o la presencia de comorbilidades como el RGE o el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

La *apnea obstructiva del sueño*, que presentan muchos pacientes obesos, es un factor de comorbilidad; que puede afectar a la función pulmonar en general, por lo que la detección y el tratamiento de este síndrome son muy importantes. Aunque la pérdida de peso parece que mejora los volúmenes pulmonares, no está clara la relación con la obstrucción de las vías aéreas y la reactividad [53]. Parece que los ronquidos y la apnea obstructiva pueden provocar ataques de asma nocturnos. Se ha demostrado que el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea mejora algunos pacientes con asma inestable [114, 121]. El tratamiento del asma refractaria, fundamentalmente los corticoides sistémicos, afectan a nivel sistémico al paciente. De manera que la administración excesiva o prolongada de corticoides sistémicos, a menudo, conduce a la obesidad, que a su vez predispone al SAOS o perjudica a la función de la musculatura respiratoria. Por tanto, dado que el tratamiento de la apnea del sueño puede mejorar los síntomas asmáticos, la mayoría de los pacientes con asma sintomática y peso elevado deberían ser evaluados para SAOS [121].

El *mal control del asma o la falta de cumplimiento terapéutico* es otro factor agravante del asma. Hay estudios que sugieren que en niños y adolescentes la inestabilidad de la enfermedad se relaciona, frecuentemente, con la falta cumplimiento del tratamiento con corticoides [122], lo que sugiere que estos problemas no son exclusivos del asma grave [123]. [124]. No obstante la mayoría de estos pacientes no tienen una enfermedad grave.

Un pequeño estudio sugiere que el tratamiento con corticoides es clínicamente eficaz sólo en aproximadamente el 70% de la población general con asma [125].

Un ensayo clínico en pacientes con asma moderada parece confirmar la existencia de un patrón de respuesta similar tanto con el uso de corticoides orales e inhalados ^[126].

Además, los datos sugieren que la realización de un tratamiento correcto, por parte del paciente, aumenta con la gravedad de la enfermedad, de manera que un estudio realizado más a fondo en pacientes graves, parece que indica que es mayor el porcentaje de pacientes que verdaderamente no responden al tratamiento en comparación con aquellos mal cumplidores ^[127].

Podría ser útil la medición de los niveles séricos de cortisol matutinos para objetivar el cumplimiento terapéutico.

El *sexo femenino*, según otro estudio de asma moderado-severo (425 exacerbaciones en 694 pacientes), mostró que ser mujer era una característica principal asociada con el riesgo de padecer exacerbaciones severas ^[59].

Sin embargo, en el estudio de Brinke y cols, investigando pacientes con asma severa (244 exacerbaciones en 92 pacientes), se evidenció un predominio femenino en el grupo entero, independientemente de la tasa de exacerbaciones ^[114].

Todos estos factores contribuyen a hacer muy difícil la identificación de pacientes mal controlados con exacerbaciones frecuentes, y sugieren que el tratamiento de estos factores específicos pudiera causar el mejor control de la enfermedad ^[114].

En el diagnóstico de asma refractaria, es importante considerar y excluir otras enfermedades que presenten disnea, tos, dificultad para respirar y eosinofilia entre el diagnóstico diferencial ^[128]. En estos pacientes habría que descartar, otras enfermedades, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias (incluyendo la aspergilosis pulmonar alérgica y la fibrosis quística) y la disfunción de cuerdas vocales. El

diagnóstico de pacientes sospechosos de padecer asma refractaria debería consistir en pruebas completas de función pulmonar, incluyendo espirometría con curva de flujo-volumen, capacidad pulmonar total, volumen residual y la capacidad de difusión, así como medición de pico flujo diario. Se incluyen pruebas analíticas adicionales como IgE y niveles de eosinófilos ^[129, 130]. Sólo después de diagnosticar y/o tratar estas alteraciones sin mejoría clínica los pacientes deberían ser diagnosticados de asmáticos. Finalmente en cualquier persona con asma refractaria, debería realizarse una evaluación cuidadosa de los factores que podrían contribuir a la severidad de la enfermedad, referidos con anterioridad y resolver las cuestiones de cumplimiento terapéutico (incluyendo los niveles matutinos de cortisol).

INMUNOPATOLOGÍA DEL ASMA REFRACTARIA.

Los mecanismos patológicos que determinan el asma refractaria no están aclarados en su totalidad.

Parece constante el remodelado de la vía aérea con engrosamiento de la membrana basal, la hipertrofia del músculo liso y la hiperplasia glandular. También se ha evidenciado la afectación de la vía aérea distal con inflamación del bronquiolo terminal^[131-133].

Hasta hace poco se consideraba una progresión del asma leve/moderada. Las biopsias de pacientes fallecidos de asma muestran, a menudo, un modelo inflamatorio compatible con el predominio de linfocitos Th2, eosinófilos y basófilos. ^{[134], [135],[136]}.

Los pacientes con asma refractaria tienen distintas respuestas al tratamiento, entre ellos la pobre respuesta frente a agonistas beta adrenérgicos o corticoides ^[18]. Este fracaso en la respuesta, se podría deber a varios factores, entre los que se incluyen (1) una disminución

en la respuesta a los corticoides, (2) la fibrosis u otras alteraciones estructurales que limitan la función y la reactividad pulmonar ^{[137], [138], [139], [140]}, (3) elementos desconocidos del proceso obstructivo que no se mejoran con broncodilatadores o corticoides (pero que podría mejorar " con otros tratamientos "), o (4) una enfermedad totalmente diferente.

1) Respuesta a corticoides

En ciertos pacientes, el aumento de la dosis de corticoides es suficiente para mejorar los síntomas y disminuir así la inflamación local ^[141] pero no en todos ocurre ésto. En los que no responden, se han propuesto una multitud de mecanismos para explicarlo: se sospecha una disminución en la afinidad por el receptor de los corticoides, una disminución en la regulación del receptor beta de los glucocorticoides, una disminución en la capacidad de los corticoides de interferir en el factor de transcripción nuclear o un fracaso en la supresión de la *fosforilación* del terminal n c-jun entre otros ^{[142],[143]-[144]}. Los factores responsables de este proceso son desconocidos.

2) Respuesta de la función pulmonar.

Podríamos incluir otra categoría de pacientes con asma severa o refractaria, que basalmente tienen un FEV1 relativamente normal, y que puede descompensarse rápidamente frente a estímulos conocidos o desconocidos (p.ej." asmáticos frágiles ") ^[15]. No se conocen claramente las causas de estas descompensaciones ^[145].

Aunque el FEV1 ha sido utilizado ampliamente para indicar la presencia de una enfermedad grave, existen pocos estudios que evidencien esta correlación entre FEV1 y los síntomas de la enfermedad ^[27]. No obstante, a pesar de esta característica nos podemos encontrar con enfermos con disminución de la función pulmonar que tienen ya clínica grave, mientras que otros, principalmente los adultos, pueden deteriorar la función

pulmonar rápidamente en menos de 10 años ^[84]. Por último, los pacientes con "asma frágil" pueden tener función pulmonar completamente normal entre episodios.

Los cambios en la reactividad de las vías respiratorias también juegan un papel en la gravedad de asma, pero los estudios que correlacionan la PC20 con la gravedad de la enfermedad, son pobres ^[146]. Este aumento de la reactividad de las vías respiratorias, probablemente, se refiere a la estabilidad del flujo de aire y, por lo tanto, la variabilidad en el pico flujo/FEV1. Esta inestabilidad puede ser un aspecto importante a tener en cuenta dentro de la sintomatología expresada en un subgrupo de pacientes con asma grave, en los cuales la limitación del flujo aéreo persistente desempeña un papel menor ^[18].

Actualmente, estudios longitudinales se han centrado principalmente sobre la función pulmonar, específicamente, el FEV1. A pesar de que la disminución del FEV1 contribuye a la gravedad de la enfermedad, es probable que se requieran factores adicionales para la progresión de la misma. Se necesitan estudios longitudinales que incorporen todos estos elementos (no sólo FEV1) para comprender mejor el desarrollo del asma grave.

Hasta el día de hoy, el FEV1, aunque con ciertas limitaciones, es el único parámetro cuya medición longitudinal a lo largo del tiempo puede servir para estudiar el desarrollo de asma grave de forma objetiva. Debido a todo esto en este trabajo la medición del FEV1 de forma longitudinal cobra mucha importancia.

La pérdida progresiva de la función pulmonar no se ve en todos los individuos asmáticos ^{[147], [148]}. Por el contrario, hay niños con asma que ya tienen unos valores bajos en su función pulmonar que les predisponen a un aumento de problemas a la edad adulta ^{[149],[150],[151]}.

Tanto Ulrik como Ten Brinke ^{[128], [84]} y sus respectivos colaboradores, a principios de los 90 y posteriormente en 2001, realizaron estudios europeos que sugieren que la tasa media

en la que disminuye la función pulmonar se diferencia entre el asma de inicio en la infancia, que, por lo general, se asocia a atopia, con el asma de inicio en la edad adulta, que suele ser frecuentemente sin atopia, en la que disminuye más rápidamente el FEV1 ^{[152], [128]}. Los mecanismos por los cuales se produce esto no están claros, pero un estudio longitudinal realizado por Lange y cols. en 1998 sobre pacientes asmáticos, incluyendo a fumadores, sugirió que el aumento en la producción de esputo era, al menos, un factor asociado a una disminución más rápida de la función pulmonar ^[98].

Miranda C. y cols. ^[153] en un trabajo del 2004 de 80 pacientes con asma grave, llegaron a la conclusión de que aproximadamente dos tercios comenzaron en la primera infancia, y el tercio restante a la edad de 12 años o más tarde. Los pacientes con inicio tardío de la enfermedad presentaron una disminución del FEV1 similar a los pacientes adultos que comenzaron con síntomas en la infancia, a pesar de que llevaban menos años de duración. Aunque este estudio apoya la idea de que la aparición tardía del asma se asocia con una disminución de la función pulmonar más rápida, son necesarios más estudios para verificar esto ^[154].

Una teoría emergente de Bumbacea y cols. en 2004 es que se desarrolla a causa de una progresiva limitación al flujo aéreo ^[155]. Dado que el FEV1 y la hiperreactividad de la vía aérea no se correlacionan adecuadamente para explicar la gravedad de la enfermedad, debemos dar importancia a otros factores fisiológicos, tales como cambios en el retroceso elástico/colapso pulmonar y/o la fisiología de la pequeña vía aérea. De hecho, se ha visto que las propiedades de retroceso elástico en el pulmón asmático no son normales ^{[15], [156]}. Un estudio de Gelb y cols en 2004, sugiere que tanto la pérdida de la capacidad de retroceso elástico como la hiperinsuflación son factores de riesgo para sufrir episodios de asma fatal ^{[157], [158]}. También se ha sugerido que las vías respiratorias (además del

parénquima) pueden tener un colapso mayor de lo normal ^[136]. Estos pacientes parecen tener añadido un mayor riesgo de episodios de asma fatal.

Por otra parte, también podría haber subgrupos que tienen diferentes procesos inflamatorios subyacentes y que responden de manera diferente a los distintos tratamientos ^[8, 159].

En 2001 Payne ^[160] realiza un estudio donde se evidencia una elevación de la fracción exhalada de óxido nítrico en niños con asma severa que disminuye después del tratamiento con esteroides, un subgrupo de pacientes la concentración de FEno permaneció elevada a pesar de tratamiento corticoideo y otro subgrupo tenía niveles normales antes y después del tratamiento.

Pocos estudios se han realizado sobre asma severa pero las conclusiones de Wenzel y cols en 2005^[161], sugieren que la clásica inflamación eosinofílica del asma leve no se encuentra en todos los pacientes con asma severa. Describieron dos importantes hallazgos en el asma severa: 1) la persistencia de inflamación eosinofílica que no parece responder a tratamiento con altas dosis de corticoides y/o la presencia de inflamación neutrofílica.

En 2005 la SEPAR ^[162] propuso dos patrones patológicos diferenciados en función de la presencia o ausencia de eosinófilos. Según Wenzel^[136], el perfil de los pacientes con un número elevado de eosinófilos pulmonares que presentan mayor número de episodios de fracaso respiratorios fatales, teoría que fue rebatida posteriormente en 2004 por Brinke^[163] que cuestiona el fenotipo eosinofílico como fenómeno refractario, ya que se normalizan tras altas dosis de tratamiento corticoideos sistémico. En todos los casos el asma grave se asocia a un aumento de neutrófilos, aunque su significación patológica es controvertida. Podrían reflejar la acción del tratamiento corticoideo por inhibición de la apoptosis de estas células^[162].

Las conclusiones de este estudio apoyan la evidencia de la existencia de diferentes fenotipos de asma^[164] y sobre eso es en lo que se ha trabajado en los últimos años.

EL FENOTIPO DE ASMA REFRACTARIA.

Las descripciones previas sobre asma severa o de “difícil” control, así como, estudios recientes realizados tanto con métodos invasivos (broncoscopia) como no invasivos^{[61],[17]}, han sugerido la existencia de varios fenotipos clínicos (entre los que se incluyen el asma "frágil" y el asma corticorresistente)^[15].

Por ello, son ya varios los autores que intentan clasificar el asma severa en fenotipos. Así Wardlaw^[156] distingue cinco: asma, bronquitis, agudizaciones graves, obstrucción fija y bronquiectasias. Mientras que Wenzel propuso tres categorías fenotípicas dependiendo de criterios clínicos o fisiopatológicos, fenotipos en función de los factores o estímulos desencadenantes y, por último, definidos por factores inflamatorios.

Esto ha conducido a un interés creciente por el empleo de métodos no invasivos que nos permitan conocer el grado de inflamación de la vía aérea en el asma severa y establecer así algoritmos clínico terapéuticos basados en los marcadores de inflamación^[9].

Otros fenotipos incluyen el asma ocupacional, el asma aguda, premenstrual, corticodependiente o resistente, e inducida por aspirina.

Dentro de los principales estudios sobre los fenotipos de asma severa se destacan ciertas características que desarrollaremos con posterioridad y que tenemos que tener en cuenta:

(1) diferencias de asma severa en niños y adultos^{[165],[18],[5]}

(2) el efecto de la edad en el inicio de la enfermedad severa^{[153],[165]}

(3) el concepto de resistencia al tratamiento con corticoides y la variabilidad en la enfermedad,

(4) subconjunto de sujetos con obstrucción crónica al flujo aéreo ^[155, 166] y/o

(5) eosinofilia en la biopsia de la vía aérea ^[153] .

Además, los estudios más recientes han comenzado a explorar la importancia de las medidas de la atopia (el nivel de IgE y eosinofilia en suero), el óxido nítrico exhalado y la eosinofilia en esputo como potenciales biomarcadores de la severidad de la enfermedad ^{[153], [166],[155],[1]} .

FENOTIPOS CLÍNICO-FUNCIONALES.

Existen pocos artículos publicados sobre los aspectos clínicos del asma severa. Las diferencias a la hora de establecer la definición de asma severa y los estudios con distintos grupos control hacen difícil la comparación ^{[153],[165],[18],[5],[166],[155],[1]} .

Hay tres grandes estudios sobre asma severa:

- a) el NHLBI patrocinó el Programa de Investigación de Asma Severo (SARP)^[4],
- b) la Red europea para entender los mecanismos de Asma Severa (ENFUMOSA),
- c) y el estudio observacional de TENOR.

Aunque en el curso de estos estudios se hayan usado diferentes definiciones sobre asma severa, el resultado colectivo de estos grandes estudios proporciona la evaluación más completa de asma severa hasta el momento.

1) El asma severa en niños y adultos presenta claras diferencias.

Aunque muchos estudios hayan analizado la enfermedad severa en niños o en adultos, Jenkins cols. ^[165] estudiaron un grupo grande de sujetos de todas las edades para contrastar las manifestaciones de la enfermedad en ambos grupos. Los sujetos de este estudio eran pacientes con asma severa, la mayoría de los cuales estaba en tratamiento con corticoides sistémicos diarios (en dosis de 20-30mg/día) y el 25% había sido intubado en alguna exacerbación de asma en el pasado. Se ha demostrado en este estudio y apoyado tanto por Chan y cols. ^[18] como por el estudio TENOR ^[5], que existe un predominio masculino en el asma infantil, así como un predominio femenino en el asma severa del adulto ^{[165], [18], [5]}. Aunque la función pulmonar, como ya se ha dicho, está conservada en niños con asma severa, los niños corticodependientes del estudio de Jenkins y cols ^[165] tenían una disminución del FEV1 respecto al correspondiente para su edad y peso. Además, los niños con enfermedad más duradera tenían mayor disminución anual en la función pulmonar.

En una cohorte de niños seguidos longitudinalmente en Australia, un factor predictivo de obstrucción de la vía aérea de forma severa en la edad adulta fue una disminución en el FEV1 en la infancia ^{[167], [168]} Estos datos sugieren que los niños asmáticos con función pulmonar disminuida y enfermedad de larga duración probablemente, progresen a asma severa durante la infancia o en la edad adulta.

Estudios longitudinales sugieren que una obstrucción severa en la presentación inicial, tiene mayor tendencia a progresar o permanecer como asma severa ^[169]. Además, otros dos estudios longitudinales sugieren que la presentación de asma en la edad adulta, probablemente, tenga una disminución más precipitada en la función pulmonar (y por la inferencia, en el desarrollo de severidad) que el asma que presenta en la niñez ^{[152], [128]}. Sin embargo, no se conocen los factores que predisponen a esta severidad.

2) La edad en el inicio de enfermedad.

A pesar de que, según la epidemiología, la mayoría del asma aparece en la infancia, un gran porcentaje puede desarrollarse en la adolescencia o la edad adulta ^[170].

Jenkins y cols ^[165] también analizaron a pacientes adultos en una cohorte, sobre todo en lo que concierne a la edad de inicio de la enfermedad. Los asmáticos que iniciaron su enfermedad a la edad adulta, presentaban una duración más corta de la enfermedad, pero el decrecimiento de la función pulmonar era similar, sugiriendo que la duración de la enfermedad, por sí sola, no explica el grado de obstrucción de la vía aérea en estos sujetos con asma severa. Miranda y cols ^[153] divulgaron resultados similares en sujetos asmáticos adultos con inicio de la enfermedad después de la edad de los 12 años (asma de inicio tardío), que tenían levemente disminuída la función pulmonar a pesar de una duración total más corta de la enfermedad.

Según un estudio de 80 pacientes con asma grave, evaluados en el centro nacional judío de medicina e investigación, se encontró que casi dos tercios habían desarrollado la enfermedad antes de los 12 años y un tercio la habían desarrollado después ^[153]. Estos dos grupos diferían notablemente en cuanto a las respuestas alérgicas. Un 98% de los pacientes con asma de inicio temprano tenían pruebas cutáneas alérgicas positivas, mientras que el 76% de los pacientes con asma de inicio tardío tenían pruebas positivas ($p < 0.007$). Además se ha visto que los antecedentes de dermatitis atópica y antecedentes familiares de asma son más comunes en el grupo de asma de inicio temprano. Aunque no hubo diferencias en general, en cuanto a los síntomas de asma entre ambos grupos, la función pulmonar (FEV1 y FVC) fue peor, en general, en el asma grave de aparición tardía.

Los pacientes asmáticos con inicio temprano parecen ser un grupo homogéneo, con fuertes influencias genéticas y la presencia de respuestas alérgicas (similar al asma extrínseca),

mientras que los pacientes con inicio tardío de la enfermedad son un grupo más heterogéneo, con pruebas alérgicas negativas. Ciertamente, hay solapamiento con los términos "extrínseca" y "intrínseco" del asma ^[171].

3) Resistencia a corticoides y labilidad de la enfermedad.

El asma severa es definida por síntomas continuos y alteración en la función pulmonar a pesar del tratamiento con altas dosis de corticoides. Esta observación ha conducido al concepto de una falta de respuesta o una alteración en la curva dosis-respuesta a los corticoides en algunos pacientes con asma severa.

El estudio realizado por Chan y cols. ^[18] es una tentativa inicial de evaluar la respuesta a corticoides en el asma severa. Se trata de valorar la respuesta al tratamiento con corticoides sistémicos en pacientes asmáticos graves hospitalizados por una exacerbación. Estos sujetos tenían mayor hiperreactividad bronquial y un aumento de la obstrucción al flujo aéreo comparado con sujetos sin exacerbación. El aumento del 15% del FEV1 tras un tratamiento con corticoides sirvió para identificar al grupo de los sujetos sensibles a esteroides frente al grupo de los corticorresistentes. No había ninguna diferencia en la duración del episodio asmático o del FEV1 respecto a antes del tratamiento, ni en los pacientes sensibles ni en los resistentes a corticoides. La caída del FEV1 no predijo la ausencia de respuesta a los esteroides. Los posibles mecanismos para la corticorresistencia se extienden desde defectos moleculares en los genes corticoideos hasta la falta de especificidad de los corticoides en la inflamación del asma severa.

La resistencia absoluta a los esteroides, rara vez ocurre incluso en el asma grave. ^[134, 172]. El asma grave, en general, se caracteriza por una necesidad de niveles mucho más altos de esteroides para mantener la estabilidad. De este modo, aunque la resistencia a esteroides no puede ser la causa, sí que es cierto que participa en el control global de la enfermedad.

Estudios de fenotipo de pacientes que responden mal a los esteroides se han centrado tradicionalmente en los linfocitos. Sin embargo, estos fenotipos con escasa respuesta a los esteroides probablemente abarquen diferentes causas subyacentes. Se asocian con la persistencia de la inflamación eosinofílica, tanto en la enfermedad de inicio temprano como en la tardía, pueden representar la versión más clásica de resistencia a esteroides, donde la inflamación no es sensible a corticoides. En los fenotipos en los que no existe una persistencia de inflamación eosinofílica o linfocítica, los mecanismos están menos claros. Es posible que, en algunos casos, la inflamación (tal como lo conocemos) sea sensible a los esteroides, pero podrían no afectar al resto de elementos estructurales poco conocidos hasta ahora, que impulsan la gravedad. Puede ser que, en estas situaciones, el daño esté hecho, de tal manera que los cambios en el remodelado pulmonar no responden a los corticoides. Del mismo modo, una inflamación diferente como podría ser la inflamación neutrofílica asociada a la enfermedad, puede que no sea tan sensible a los esteroides como la inflamación eosinofílica ^[173]. Por último, la administración concomitante de tabaco también puede disminuir la respuesta a los esteroides en pacientes fumadores con asma grave ^[174]. La mayoría de los estudios para hacer frente a la resistencia a los esteroides se han centrado en un subgrupo de pacientes con inflamación persistente de eosinófilos y/o linfocitos. Posibilidades para la pobreza de respuesta de los esteroides en este grupo podrían incluir los altos niveles de mediadores proinflamatorios que secuestran al receptor de glucocorticoides, disminuyendo la unión de los glucocorticoides a estos receptores, o el aumento en la unión a los receptores de glucocorticoides que no tiene transcripción directa con los efectos relacionados ^{[175], [176, 177] [178]}.

Green y sus colaboradores ^[173] describieron un predominio en el recuento de neutrófilos, como patrón asociado a una menor respuesta a corticoides inhalados. Por el contrario, el

asma eosinofílica severa en tratamiento con alta dosis de triamcinolona intramuscular, mostró una marcada mejora en los síntomas y en el FEV1, así como en la reducción de eosinófilos en esputo^[163].

Todo esto sugiere que la presencia de eosinófilos o neutrófilos podría ser usada para guiar el tratamiento inicial con una dosis mayor o menor de corticoides.

4) Obstrucción crónica al flujo aéreo.

La obstrucción persistente de la vía aérea se ha incluido en la definición de asma severa, pero la función pulmonar es sólo un elemento en la composición de la definición de la ATS, reflejando el concepto de que no todos los pacientes con asma severa tienen bajo el FEV1. El subconjunto de pacientes con asma severa que manifiestan obstrucción crónica al flujo aéreo es probablemente diferente que la de aquellos con función pulmonar conservada y esto se ha visto en dos estudios ^{[166],[155]}, el estudio de Diez Brinke y cols y el estudio dirigido por Bumbacea y cols ^[155]. Los grupos con FEV1 bajo en ambos estudios eran pacientes de más edad, con enfermedad de mayor duración. La medida de volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión en ambos estudios mostraron un elevado volumen pulmonar residual, compatible con atrapamiento aéreo pero con capacidad de difusión normal. El grupo del estudio de Brinke con FEV1 bajo tenía mayor hiperreactividad a la histamina pero este resultado es difícil de interpretar porque sólo el 45 % de la cohorte se sometió a pruebas, ya que tenían un FEV1 inicial demasiado bajo. La pared bronquial de mayor espesor en la tomografía axial computerizada (TAC) de alta resolución se asoció con obstrucción crónica de la vía aérea según Bumbacea y cols, ^[155]

En el estudio de Brinke y cols^[166] se objetivó una asociación positiva entre el grupo con eosinofilia en esputo (2%) y la función pulmonar baja, así como cierta relación entre la obstrucción al flujo aéreo crónico menos severa con el grupo con FEV1 bajo. Estos

estudios, sugieren que la obstrucción crónica en el asma severa se relaciona con la duración de la enfermedad y puede que se manifieste por el aumento de la hiperreactividad de la vía aérea y el edema de la vía aérea demostrado en el TAC. En estos sujetos con asma severa y función pulmonar disminuida, el aumento de la eosinofilia en suero y/o esputo puede sugerir una inflamación resistente al tratamiento con corticoides, con el consiguiente remodelado de la vía aérea.

FENOTIPOS INFLAMATORIOS.

Una hipótesis emergente es que los pacientes con asma refractaria presentan un proceso inflamatorio diferente a las formas más leves de asma, menos sensible a los corticoides^[179-182].

Hay pocos estudios realizados en el asma severa, pero los resultados obtenidos hasta ahora sugieren que la clásica inflamación eosinofílica vista en el asma leve no es un rasgo característico de los pacientes con asma severa^[161]. En estos estudios se han descrito dos conclusiones importantes: (1) la persistencia de la inflamación eosinofílica es insensible al tratamiento con dosis alta de corticoides, y/o (2) la presencia de inflamación neutrofílica^[136, 153, 173, 183-186].

De ésto se obtiene que existe una significativa heterogeneidad dentro del grupo de asma severo, lo que explicaría las distintas respuestas al tratamiento con corticoides. Así se establecen diferentes fenotipos inflamatorios dentro del asma severa^[9]. Una de las clasificaciones más recientes propuesta por Haldar, y modificado posteriormente por FJ. Álvarez, distingue 4 fenotipos distintos en función de la presencia o ausencia de eosinófilos y neutrófilos en la vía aérea:^[9, 119, 156, 187]

	Asma no eosinofílica	Asma eosinofílica
	Contaje eosinófilos normal (<1,9%)	Contaje de eosinófilos elevado.
Contaje de neutrófilos normal (<61%)	Paucigranulocítica	Eosinofílica
	<ul style="list-style-type: none"> • Asma bien controlada o intermitente asociada a enfermedad atópica • Considerar diagnóstico alternativo 	<ul style="list-style-type: none"> • Asma típica, frecuentemente asociada a enfermedad atópica • Puede indicar inadecuado tratamiento con esteroides
Contaje de neutrófilos elevado	Neutrofílica	Mixta granulocítica
	<ul style="list-style-type: none"> • Infección aguda (viral o bacteriana) • Infección crónica (Chlamydia, adenovirus) • Polucionantes ambientales (NO₂, ozono) • Antígenos ocupacionales • Exposición a endotoxinas • Obesidad 	<ul style="list-style-type: none"> • (Grave) exacerbaciones de asma • Asma refractaria

Fenotipos eosinofílico con o sin neutrófilos en biopsias endobronquiales.

La presencia de eosinófilos (según las mediciones en esputo, lavado, biopsia y tal vez el óxido nítrico exhalado) representa un subtipo de asma grave frente al subtipo sin eosinófilos, caracterizada por un nivel más alto de síntomas activos, una disminución del FEV1, y un mayor riesgo de exacerbaciones y presencia de acontecimientos fatales [136, 160, 161, 166, 188, 189].

Existen múltiples estudios sobre la anatomía patológica de la vía aérea en asmáticos:

- Wenzel y cols ^[136] condujeron a la descripción de los subgrupos de asma severa en base a la presencia o ausencia de eosinófilos en las muestras de la biopsia endobronquial.
- En general, 2/3 de los sujetos con asma severa estudiados por Miranda y cols ^[153] tenían eosinófilos altos en la vía aérea a pesar del tratamiento crónico con altas dosis de corticoides sistémicos. Se demostró menor número de eosinófilos en sujetos de asma severa de inicio temprano (el 36%) comparado con el grupo de inicio tardío (el 63 %), a pesar de presentar menos atopia en este último grupo. La presencia de eosinófilos en la biopsia se asoció con un predominio en los fenómenos fatales en la enfermedad de inicio temprano, que no se vio en las de inicio tardío. Se objetivó una tendencia hacia volúmenes pulmonares inferiores en el asma de inicio tardío. Estas observaciones sugieren una clínica lábil en el fenotipo de inicio temprano que pudiera ser compatible con una respuesta inflamatoria clásica Th2, pero la carencia de eosinófilos en la biopsia sugiere que esta respuesta alérgica pudiera controlarse bien con esteroides.

Por otra parte la enfermedad de inicio tardío, se caracterizó por una función pulmonar inferior y la inflamación eosinofílica de la vía aérea a pesar del uso de corticoides.

- La asociación de la disminución del FEV1 y el aumento de eosinófilos en la biopsia en el grupo de inicio tardío se objetiva en las conclusiones de Brinke y cols ^[166] y Bumbacea y cols, ^[155] quienes mostraron que los eosinófilos altos tanto en esputo como en sangre se asocian con obstrucción crónica al flujo aéreo en sujetos con

asma más antigua ^[155, 166]. Diez Brinke y cols ^[163] recientemente han desafiado la existencia del fenotipo eosinofílico, en un estudio complementario en el cual ellos fueron capaces de eliminar los eosinófilos de la vía aérea con dosis altas de corticoides parenterales, sugiriendo que la persistencia de la inflamación eosinofílica en estos pacientes con asma severa sea el resultado de unas dosificaciones inadecuadas de corticoides.

Tanto en el asma leve y severa, el aumento de los eosinófilos en esputo durante las exacerbaciones, y el aumento de eosinófilos basales predice las exacerbaciones con la retirada de esteroides ^[190-193]. De esta forma, independiente de la línea basal inflamatoria en un paciente con asma severa, la presencia de eosinófilos (tanto de forma aguda como crónica) presagiaría el control del asma.

Fenotipos neutrofilicos.

Múltiples estudios de pacientes con asma leve, sin corticoides inhalados, han manifestado un aumento de neutrófilos con respecto a los sujetos normales. Sin embargo, la fisiopatología de los estudios de asma refractaria en la actualidad sugieren que los neutrófilos están presentes en cantidades más altas en la vía aérea de estos pacientes, que en las de los pacientes con asma leve o en sujetos control ^[183, 184, 194-197].

No obstante en estos estudios nos confunde el hecho de que sean poco sensibles a corticoides. De hecho, los esteroides pueden prolongar la supervivencia del neutrófilo disminuyendo su apoptosis por lo que, en el tratamiento de asma grave se aumentaría el número de neutrófilos ^[198]. Por lo

tanto, actualmente, la importancia de estas células en los cambios fisiopatológicos de asma severa refractaria es desconocida

El aumento de neutrófilos no siempre se da de forma exclusiva en ausencia de eosinófilos, y los dos tipos de células pueden presentarse de forma concomitante [136, 183-185]. En ciertos casos, en particular en enfermedades no eosinofílicas de aparición temprana, los neutrófilos pueden ser el único residuo de inflamación, en las que los esteroides han reducido en número de eosinófilos [198]. Los mecanismos o las implicaciones clínicas de esta inflamación neutrofílica no están claros.

Fenotipo no eosinofílico/neutrofílico.

Además de eosinofilia persistente o neutrofilia, sigue habiendo un grupo de pacientes con asma grave en los cuales prácticamente no hay inflamación, referido a la existencia de la variedad de las células inflamatorias clásicas que suelen estar presentes en la biopsia endobronquial de los pacientes asmáticos habituales [165]. Se sabe poco de la patogénesis de la enfermedad en este grupo. Las posibilidades en este fenotipo incluyen: la presencia de inflamación pulmonar localizada en la zona distal a la que no suele ser accesible el broncoscopio o, de forma similar a los pacientes con inflamación neutrofílica, la presencia de una enfermedad totalmente diferente, tal vez una enfermedad bronquiolítica. También es posible que los pulmones hayan sido estructuralmente modificados para dar lugar a la persistencia de los síntomas clínicos, pero que la inflamación, en el sentido clásico, ya no esté presente. Por último, también es posible que exista un tipo de inflamación diferente a las células que participan en la inflamación clásica.

En resumen, aunque los pacientes con asma grave reflejan un pequeño porcentaje de la población general de pacientes asmáticos, representan un importante coste y morbilidad de

la enfermedad. Para lograr una mejora en la atención sanitaria y por tanto mejorar el coste-beneficio es fundamental, la incorporación en la definición de asma grave del grado de utilización de la asistencia sanitaria y terapéutica por parte de este tipo de pacientes.

La observación de la heterogeneidad dentro del grupo de asma grave ha dado lugar a la aparición de diferentes fenotipos de asma. La descripción de los fenotipos actuales de asma grave están basados en función de la edad del paciente (niños-adultos), rasgos históricos (edad de inicio), la resistencia al tratamiento habitual (dependiente de corticoides y resistencia), alteraciones fisiológicas (obstrucción crónica al flujo aéreo), las vías respiratorias y la inflamación (ausencia y presencia de eosinófilos)

A pesar de que los fenotipos de asma severa aún tienen que ser estudiados en poblaciones más amplias, puede ser valioso el estudio de estos fenotipos, aunque el reconocimiento de los mismos tenga que acabar desarrollándose con el paso del tiempo. Para cualquier definición de asma severa que usemos, estos pacientes responden mal al tratamiento tradicional. Son pacientes que se mantienen sintomáticos dentro de su clínica de asma severa y mantienen una significativa comorbilidad a pesar de un tratamiento con altas dosis de corticoides.

Pero son muchos los factores que contribuyen al mal control de la enfermedad asmática y en muchos de ellos se desconoce con certeza la verdadera implicación en el desarrollo de la enfermedad. Aún existe un gran vacío informativo sobre si los pacientes asmáticos presentan "una historia natural" particular que conduce al desarrollo de asma refractaria. Aunque ciertos estudios sugieran que la función pulmonar disminuye más rápidamente con el tiempo en pacientes asmáticos, la percepción en la mayor parte de estos individuos es que no progresan a enfermedad severa ^[98]. Esto sobre todo se ha visto en niños asmáticos, de los cuales muchos se dejarán su enfermedad en la infancia ^[147, 199]. A lo largo de estos

años han aparecido numerosos proyectos que intentaron analizar alguno de estos parámetros si bien, siempre quedan campos por explorar y se echa en falta la visión unitaria del paciente asmático, a lo largo de la evolución. Determinar las características principales de una amplia población adulta con asma mal controlada en un momento determinado de su vida, ver su evolución clínica, el grado de deterioro de su función pulmonar, el nivel de atención sanitaria y tratamientos recibidos e intentar encontrar la relación con los distintos factores asociados a la aparición de enfermedad severa ha sido la motivación para realizar el presente estudio.

Hipótesis.

HIPÓTESIS.

Hipótesis Conceptuales

Hemos intentado encontrar la relación entre una peor evolución o una mayor gravedad de la enfermedad asmática con algún factor causante o precipitante de la misma. Para ello se ha realizado un análisis retrospectivo de una muestra de 104 pacientes con asma grave definida por un FEV1 $\leq 60\%$, en los que se había realizado un seguimiento clínico y espirométrico de más de 1 año en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario 12 de Octubre con el objeto de identificar factores pronósticos que pudieran condicionar significativamente la evolución de estos pacientes. En la literatura hemos encontrado factores de riesgo ampliamente asociados al riesgo de severidad asmática como la historia familiar, la exposición a aeroalergenos, infecciones respiratorias, tabaquismo, contaminantes. Otros factores, como la rinosinusopatía, reflujo gastroesofágico, la intolerancia a analgésicos, estrés, se asocian con la aparición de exacerbaciones en pacientes que presentan asma. Alguno/s de estos factores relacionados con el desarrollo de la enfermedad o con el desencadenamiento de exacerbaciones podría asociarse también a un mayor riesgo de aparición de asma grave en pacientes adultos.

OBJETIVOS

1. Definir los fenotipos clínicos (heterogeneidad clínica) presentes en el asma refractaria.
2. Analizar la velocidad con que se produce el deterioro de la función pulmonar en función de los distintos factores relacionados con el asma.
3. Estudiar la variabilidad en las intervenciones diagnóstico-terapéuticas que se realizan en la práctica clínica en pacientes con asma refractaria.
4. Determinar las diferencias objetivadas entre la población que empeora su función pulmonar y los que no, incluidos en el grupo de asma severa.
5. Evaluar la situación clínica y funcional del paciente con asma severa, así como su evolución a lo largo de un seguimiento clínico.
6. Generar conocimiento de alta calidad y relevancia socio-sanitaria en el área de las enfermedades respiratorias contribuyendo con ello a mejorar la atención sanitaria.

Utilidad del estudio

UTILIDAD DEL ESTUDIO

- 1.- Mejorar el conocimiento de la enfermedad asmática de difícil control en nuestro medio.
- 2.- Identificar las causas y factores desencadenantes más frecuentes de asma grave en nuestro medio, para permitir la elaboración de políticas de prevención más concretas.
- 3.- Aportar información sobre el tratamiento de la enfermedad en la práctica clínica.
- 4.- Identificar factores que pudieran condicionar la evolución de la enfermedad, lo que permitirá mejorar la elección del tratamiento.

METODOLOGÍA

1. Diseño

Estudio epidemiológico, longitudinal, retrospectivo y observacional sobre una serie de casos de pacientes asmáticos con obstrucción severa al flujo aéreo, definida por un $FEV1 \leq 60\%$ y un seguimiento clínico y funcional mayor de un año, estudiados en el Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Sujetos de estudio

Sujetos mayores de 13 años de edad con diagnóstico de asma, y seguimiento clínico y espirométrico superior a un año de duración. En el momento final del seguimiento presentan una espirometría basal forzada con un FEV1 inferior o igual al 60% del correspondiente para su edad y peso.

Procedimiento de selección de pacientes

Se revisaron los registros de las 6832 espirometrías realizadas en el Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre durante un periodo de 5 años. Se identificaron aquellas con un FEV1 menor o igual al 60% del teórico correspondiente, equivalentes a un total de 104 pacientes, en las que existía un registro espirométrico previo, realizado con anterioridad a los 12 últimos meses.

La información clínica y espirométrica, una vez anonimizada, se incluyó en hojas protocolizadas reproducidas en el Anexo. El tratamiento de la base de datos cumplió los requisitos de confidencialidad según la normativa vigente en materia de protección de datos.

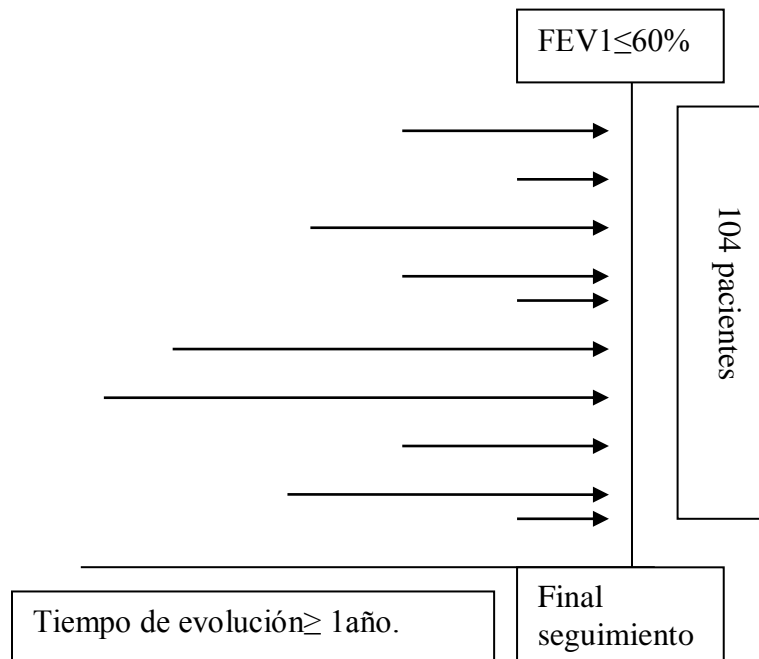


Figura 1: Se realizan dos tipos de estudios. Las flechas equivalen al tiempo de evolución (siempre mayor de un año) distinto en los 104 pacientes, y con un FEV1 ≤ 60% al final del seguimiento. Se hace un estudio transversal de la muestra en el momento en el que todos tienen esa función pulmonar al final del seguimiento; y un estudio longitudinal y retrospectivo para valorar las características de dicha población.

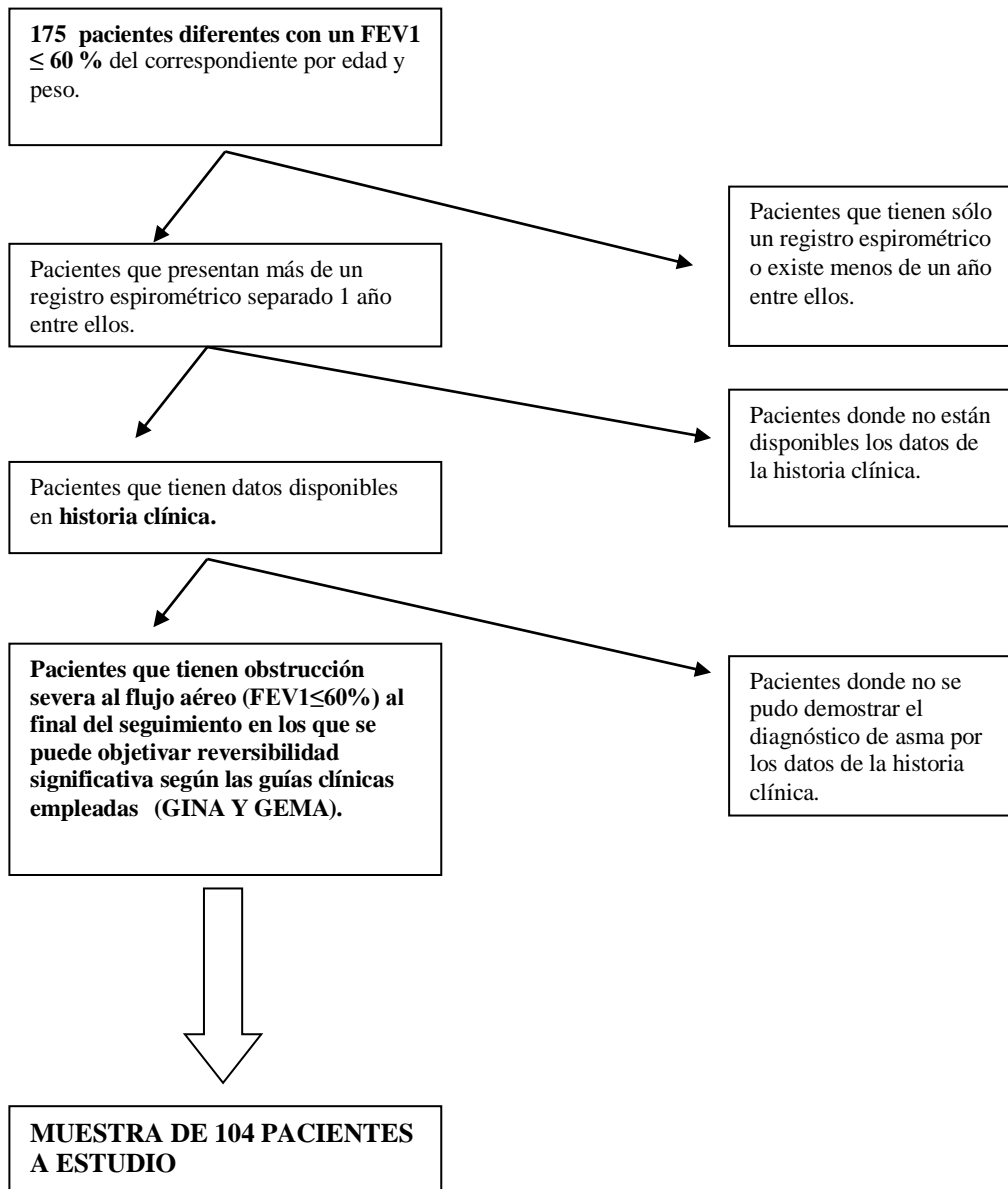


Figura 2. Se describe el proceso de selección hasta llegar a la muestra final de 104 pacientes.

Una vez obtenida la muestra final de pacientes se hizo el siguiente doble análisis sobre los datos obtenidos en sus historias clínicas:

A. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA:

A1. DESCRIPCIÓN EN EL MOMENTO DE LA INCLUSIÓN

- a) Datos generales.
- b) Posibles factores asociados a la enfermedad: desencadenantes y comorbilidad.
- c) Datos clínicos, funcionales y de tratamiento objetivados en la historia clínica realizada en nuestras consultas en el momento de incluir a los pacientes en el estudio

A2. DESCRIPCIÓN CLÍNICA, FUNCIONAL Y TERAPÉUTICA EN EL MOMENTO DE LA PRIMERA CONSULTA

A3. DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES.

- a) Variables relacionadas con la evolución de la enfermedad en general.
- b) Factores desencadenantes y de comorbilidad añadidos a lo largo de la evolución y que se presentan al final del seguimiento y no al inicio.

B. ANÁLISIS COMPARATIVO DENTRO DE LA MUESTRA:

Se trataría de un estudio de casos y controles dentro de la muestra total de 104 pacientes. Se analizaron dos grupos: uno de 26 pacientes que sufre una pérdida objetiva de más del 12 % en el FEV1 a lo largo de la evolución de la enfermedad y el otro grupo, que se mantuvo con un FEV1 estable.

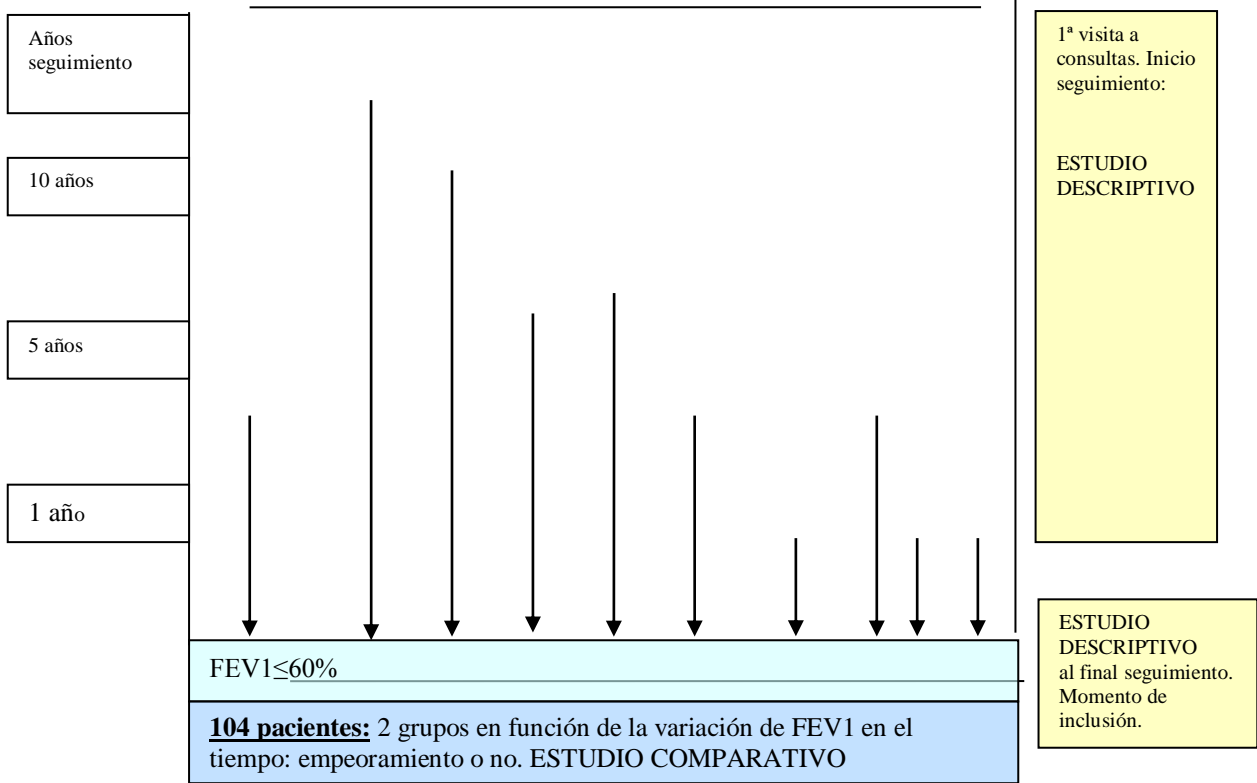


Figura 3. Se realizan tres tipos de estudio. Dos análisis descriptivos de la muestra, uno longitudinal durante todo el seguimiento y otro en el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio. Un estudio comparativo en función del deterioro de su función pulmonar.

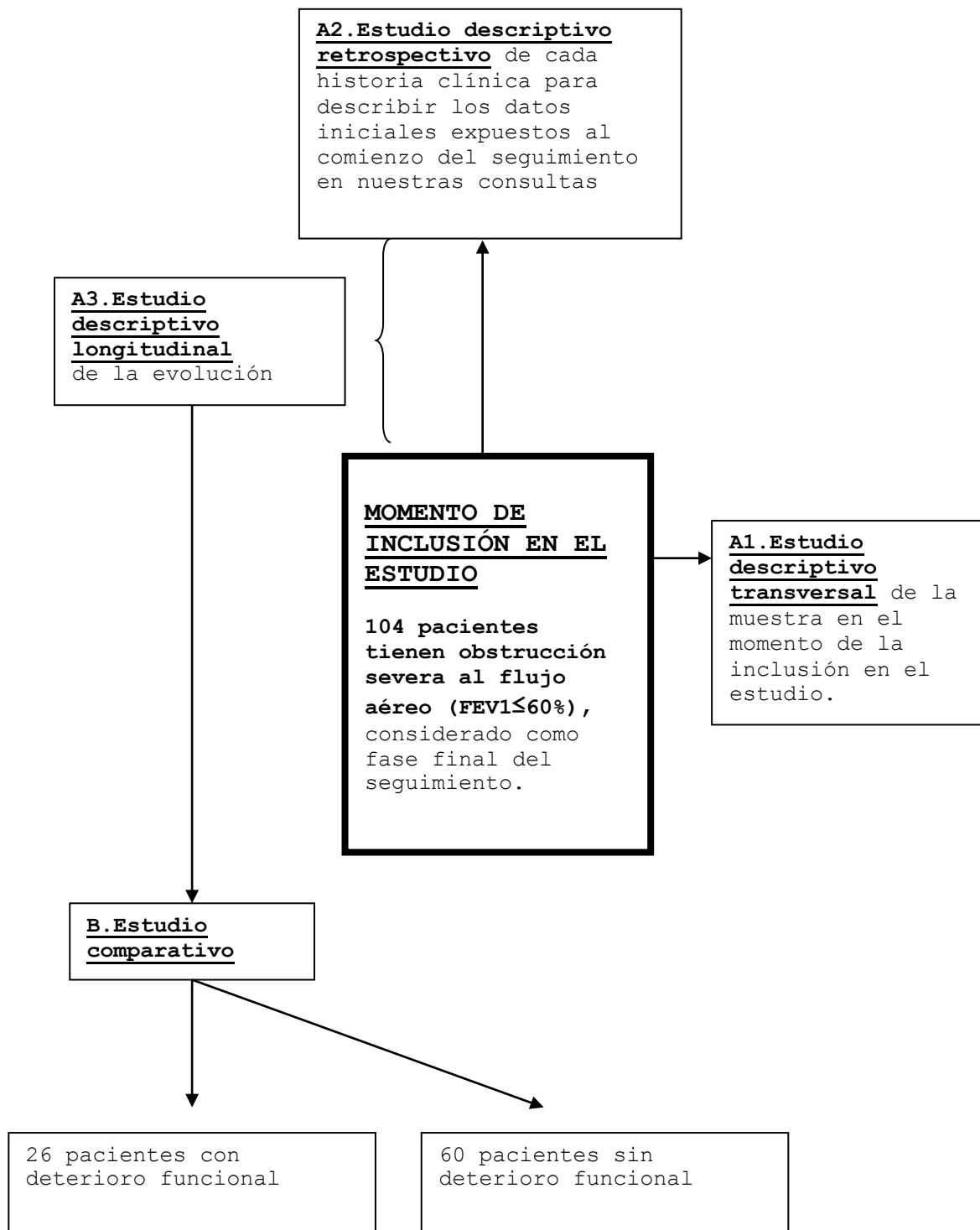


Figura 4. Descripción de la obtención de la muestra.

2. Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 13 años estudiados en el Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre diagnosticados de asma, según GINA.
- Seguimiento clínico y espirométrico durante un periodo igual o superior a un año.
- Obstrucción severa al flujo aéreo objetivada mediante al menos una espirometría basal forzada con un FEV1 menor o igual al 60% para el correspondiente según su edad y peso, en el momento final del seguimiento.

Criterios de exclusión

- Pacientes con un FEV1 mayor a 60% del teórico que les corresponde para su edad y peso.
- Todos aquellos que sólo tienen un registro espirométrico o un seguimiento inferior a un año.
- Pacientes que no cumplen los criterios de reversibilidad y/o variabilidad del flujo aéreo.

3. Variables

Definiciones de las variables a estudio según Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)

Alergia: La existencia de sensibilización alérgica se estableció por una clínica compatible junto con un resultado positivo a algún alérgeno provado definido por la positividad de las pruebas cutáneas y/o cuantificación de IgE específica y/o provocación bronquial específica positiva con algún alérgeno.

Pruebas cutáneas: Realizadas mediante la técnica del prick test, se hicieron con extractos antigénicos estandarizados con la batería de aeroalérgenos comunes del Servicio de Alergología del Hospital 12 de Octubre (Alergia e Inmunología Abelló, Madrid, España) que incluyeron pólenes (gramíneas, olivo y malezas), ácaros (*Dermatophagoides spp*, *Lepydoglyphus*, *Tyrophagus*, *Acarus siro*, *Blomia*), epitelios de perro y gato y hongos (*Alternaria*, *Cladosporium* y *Aspergillus fumigatus*). El fosfato de histamina a una concentración de 10mg/ml y el suero fisiológico isotónico al 0,9% se utilizaron como controles positivos y negativo, respectivamente. La lectura de la reacción inmediata se realiza a los 20 minutos. Se consideran como prueba positiva aquellas con un diámetro de pápula ≥ 3 mm que el control negativo con suero salino.^[200, 201]

IgE específica sérica: La concentración de anticuerpos IgE específicos para los distintos alérgenos y la IgE total se determinó mediante la técnica del FEIA CAP System (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden), siguiendo las instrucciones del fabricante. Se consideró como positivo un valor mayor o igual a 0.35 KU/L.

Provocación bronquial: La prueba de provocación inhalativa bronquial inespecífica con metacolina se realizó siguiendo la metodología descrita por Chai y cols.^[202]. Las partículas aerosolizadas se generaron mediante nebulización intermitente, para lo cual se utilizó un nebulizador Devilbiss 646 (DeVilbiss Co., Somerset, Pa, USA) con un flujo de activación de 0.28 mL/min. La prueba de provocación bronquial específica con el extracto implicado se hizo con el mismo extracto estandarizado que se usó para la realización previa de las pruebas cutáneas positivas. Inicialmente se realizó prick test a titulación a punto final con diluciones a la mitad del extracto madre no diluido. Antes de la inhalación del antígeno se realizaron las correspondientes medidas de la función pulmonar basal, además de una provocación inhalativa control con suero fisiológico isotónico. Se realizó PBE en aquellos pacientes con un FEV1 mayor del 80% con respecto a su valor basal. Los pacientes inhalaron el extracto alérgico aerosolizado a concentraciones progresivas, repitiendo el estudio de función pulmonar después de 5 inhalaciones de cada concentración. La siguiente dilución se da después de 10 min, si no ha habido una reducción mayor del 15% del valor del FEV1 inicial. Finaliza la prueba cuando baja el valor del FEV1 inicial un 20% o más, considerándose entonces como prueba positiva. Se consideró como negativa cuando no se objetivó un descenso significativo. Tras una prueba positiva se trató a los pacientes con un broncodilatador de acción corta hasta la normalización de la función pulmonar y se le instruyó para la automonitorización horaria del PEFr durante un periodo de 24 horas^[203].

Prueba de broncodilatación se recomienda administrar cuatro inhalaciones sucesivas de 100 microgramos de salbutamol, o su equivalente y repetir la espirometría a los 15 minutos. Se considera respuesta positiva (o broncodilatación significativa) un aumento del FEV1 del 12% o superior y de 200ml o más respecto al valor basal.

Reversibilidad puede ser identificada por una mejoría del FEV1 o del PEF tras dos semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos (40mg/día de prednisona o equivalente) o 2-8 semanas de glucocorticoides inhalados (1500-2000 mg/día de fluticasona o equivalente).

La variabilidad o fluctuación excesiva de la función pulmonar a lo largo del tiempo resulta esencial para el diagnóstico y control del asma. El índice de variabilidad diaria más recomendable es la amplitud del PEF con respecto a la media promediada durante un mínimo de 1-2 semanas y registrado antes de la medicación. Una variabilidad del PEF mayor del 20% resulta diagnóstica de asma.

Hiperrespuesta bronquial inespecífica: Se determina con la dosis o concentración que produce una disminución del 20% en el FEV1 con respecto al valor postdiluyente (PD20 VEMS). [3], [6].

PD₂₀: Expresa la dosis (o concentración) del fármaco capaz de provocar un descenso en el FEV1 del 20%. Se eligió este punto de corte, puesto que representa una caída dos veces superior al coeficiente de variación intrasujeto del FEV1. Se consideró que la prueba es negativa cuando la PD₂₀ es mayor de 16 mg/ml [204]

Antecedentes personales no alérgicos: Se consideró la existencia de cardiopatía, hipertensión arterial y diabetes mellitus, así como cualquier otro registrado en la historia clínica del paciente.

Antecedentes personales alérgicos: Se tomó en cuenta, no sólo cualquier enfermedad alérgica diagnosticada, o atopia, si no también la existencia de inmunodeficiencias primarias o adquiridas. [205]

Asma: El diagnóstico se consideró sobre la base de una anamnesis de disnea, pitos y/o presión torácica junto con la confirmación de obstrucción reversible al flujo aéreo(prueba de broncodilatación , prueba de provocación bronquial inespecífica con metacolina , una variación diurna del PEF de más de un 20 % o mejoría del FEV1 o del PEF tras dos semanas de tratamiento con glucocorticoides) [6] según lo establecido en las recomendaciones de la Global Initiative for Asthma (GINA) y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) [2],[3].

Según la GINA, se estableció también la clasificación de gravedad del asma [2],

<i>Intermitente</i>
<i>Síntomas menos de una vez por semana</i>
<i>Exacerbaciones de corta duración</i>
<i>Síntomas Nocturnos no más de dos veces al mes</i>
<ul style="list-style-type: none">• <i>FEV1 o PEF > 80% del valor predicho</i>• <i>Variabilidad en el PEF o FEV1 < 20%</i>
Persistente leve
<i>Síntomas más de una vez por semana pero menos de una vez al día</i>
<i>Exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño</i>

<p><i>Síntomas Nocturnos más de dos veces por mes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>FEV1 o PEF > 80% del valor predicho</i> • <i>Variabilidad en el PEF o FEV1 < 20 – 30%</i>
<p><i>Moderada Persistente</i></p>
<p><i>Síntomas diarios</i></p> <p><i>Exacerbaciones afectan la actividad y el sueño</i></p> <p><i>Síntomas Nocturnos más de una vez a la semana</i></p> <p><i>Uso diario de inhaladores con β2 agonistas de acción corta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>FEV1 o PEF 60-80% valor predicho</i> • <i>Variabilidad en el PEF o FEV1 > 30%</i>
<p><i>Severa Persistente</i></p>
<p><i>Síntomas Diarios</i></p> <p><i>Exacerbaciones frecuentes</i></p> <p><i>Síntomas frecuentes de asma nocturna</i></p> <p><i>Limitación de realizar actividades físicas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>FEV1 o PEF \leq60% valor predicho</i> • <i>Variabilidad en el PEF o FEV1 > 30%</i>

Tabla 1. Clasificación del asma por la severidad y características clínicas antes del tratamiento

En relación con la definición de asma refractaria, se han utilizado los criterios establecidos por la American Thoracic Society^[6].

Los criterios mayores son:
<ul style="list-style-type: none">- <i>tratamiento continuo ($\geq 50\%$ del año) con corticoides orales</i>- <i>requerimiento de dosis elevadas de corticoides inhalados ($\geq 1200 \mu\text{g}$ de beclometasona o equivalente)</i>
Los criterios menores son:
<ul style="list-style-type: none">- <i>requerimientos diarios de medicación de control (beta-agonistas de acción mantenida, teofilina o antagonistas de los leucotrienos) además de corticoides inhalados</i>- <i>síntomas de asma que precisen la utilización diaria o casi diaria de beta-adrenérgicos de acción corta</i>- <i>obstrucción bronquial persistente ($FEV1 < 80\%$ del teórico o variabilidad diurna del PEF)</i>- <i>una o más visitas a urgencias por año</i>- <i>tres o más ciclos de corticoides orales por año</i>- <i>deterioro de la función pulmonar $\geq 25\%$ a pesar del tratamiento con corticoides</i>- <i>episodio de asma casi fatal en el pasado</i>

Tabla 2. Clasificación del asma por la American Thoracic Society^[6].

Asma ocupacional: Se consideró el diagnóstico de asma ocupacional certero, en los casos en los que se había documentado en la historia clínica la existencia de asma bronquial y su

relación con el medio laboral mediante métodos objetivos con pruebas de exposición inhalatoria con el alérgeno sospechoso y/o ritmo de PEF durante un periodo bisemanal en y fuera del lugar de trabajo. Se consideró un diagnóstico posible cuando la historia clínica es compatible pero no se pudo demostrar la obstrucción reversible del flujo aéreo en relación con el medio laboral^[95].

Asma resistente a corticoides: Se consideró que existe corticorresistencia cuando el FEV1 matutino previo a la utilización de broncodilatadores no mejora más de un 15% después de 1 ó 2 semanas de tratamiento con 40 mg de prednisona al día ^[206]

Aspergilosis: Se utilizaron los criterios de Rosenberg^[207] para confirmar el diagnóstico: primarios (obstrucción bronquial episódica; eosinofilia en sangre periférica; test cutáneo inmediato positivo frente a *Aspergillus Fumigatus*.; precipitinas frente al hongo positivas; aumento de IgE sérica total; antecedentes de infiltrados pulmonares, que suelen ser bilaterales y localizados en lóbulos superiores; bronquiectasias proximales centrales) y secundarios (cultivo de *Aspergillus Fumigatus* en el esputo; antecedentes de expectoración de tapones mucosos; respuesta cutánea tardía frente a antígeno del hongo). Con cinco criterios primarios o cuatro primarios y dos secundarios se establece el diagnóstico. En los casos en los que no se cumplían todos los criterios se consideró como probable.

Cardiopatía: Se consideró diagnóstico confirmado cuando existía un diagnóstico establecido por un informe cardiológico ^[208]. Se consideró como probable, cuando se objetivó en la historia clínica algún síntoma compatible con patología fallo ventricular izquierdo (edemas, alteración del ritmo cardíaco, crepitantes bilaterales en la auscultación de campos pulmonares, etc), o algún signo radiológico compatible (edema intersticial,

cardiomegalia, etc), o bien alteración en el electrocardiograma, sin haberse confirmado ningún diagnóstico por el especialista.

Disfunción de cuerdas vocales: Se consideró el diagnóstico certero en aquellos casos en los que se valoró como tal por el otorrinolaringólogo mediante laringoscopia directa, visualizándose la aducción de las cuerdas vocales. Se consideró diagnóstico probable cuando sólo obtuvimos clínica compatible sin objetivarse dicha aducción mediante laringoscopia (clínica aguda de disnea, estridor laríngeo, disfonía, tos seca, tiraje y respiración superficial, en la mayoría de las ocasiones durante la inspiración, pero también hay pacientes que pueden hacerlo tanto en inspiración como en espiración, siendo muy raro que lo hagan sólo en espiración, a diferencia del asma) [208]

Dosis de corticoides inhalados:

Tipo de corticoide/dosis (μ gr)por día	Baja	Media	Alta
Beclometasona	200-500	501-1000	1001-2000
Budesonida	200-400	601-800	801-1600
Fluticasona	100-250	251-500	501-1000
Mometasona	200-400	401-800	801-1200

Tabla 3. Dosis de corticoides inhalados^[6].

Espirometría basal forzada: Se realizó mediante el equipo Jaeger Pheumotach (Viasys Healthcare GmbH, Hoechberg, Germany) y según las recomendaciones de la ATS [201, 209])

Se respetaron los criterios de reproductibilidad y aceptabilidad, lo que supuso un mínimo de tres maniobras satisfactorias de espiración forzada y un máximo de ocho cuando no se juzgaron adecuadas.

La obstrucción al flujo aéreo se clasificó en niveles de gravedad, según los valores del FEV1 de GINA ^[2]

Leve intermitente	Leve persistente	Moderado persistente	Grave persistente
FEV ₁ ≥ 80% del valor teórico	FEV ₁ > 80 % del valor teórico.	FEV ₁ 60-80% del valor teórico	FEV ₁ ≤60% del valor teórico
Variabilidad FEM <20%	Variabilidad FEM 20-30%	Variabilidad FEM > 30%	Variabilidad FEM > 30%

Factores psicológicos: Se consideraron como diagnósticos certeros aquellos pacientes con datos documentados de enfermedad psiquiátrica establecida por especialista, considerando sobre todo aquellos en los que existe sobrepercepción de los síntomas en forma de somatización, o percepción reducida de la sintomatología, como pueden ser la negación, depresión o trastornos de ansiedad ^[210]. Se consideró diagnóstico probable cuando se objetivaron en la historia clínica datos de sobremedicación psiquiátrica sin haberse establecido un diagnóstico por el especialista.

Fibrosis quística: La confirmación del diagnóstico neumológico completo incluye el diagnóstico de sospecha con una prueba de sudor positiva (excreción de sodio y cloro por

encima de los 60 mE/L, repetido al menos dos veces) junto con un estudio genético. Se consideraron diagnósticos probables cuando sólo se disponía del test del sudor positivo sin confirmación genética [208]

IMC (índice masa corporal): Se calcula como el peso actual en kg/altura en metros al cuadrado.

Según la clasificación realizada por la organización mundial de la salud (OMS) [211]

<18,5Kg/m² se considera bajo peso

18,5-24,9 Kg/m²: peso normal

25-29.9 Kg/m²: obesidad grado I

30-39,9 Kg/m²: obesidad grado II

>40 Kg/m²: obesidad mórbida o grado III.

Intolerancia a analgésicos y/u otros fármacos: En el caso de los AINES y sulfitos el diagnóstico de certeza se basó en la existencia de prueba de provocación positiva. Aquellos casos en los que el diagnóstico se basó en el empeoramiento clínico de sus síntomas asmáticos tras la administración de los mismos, fueron considerados como probables. En caso de betabloqueantes e IECAS se consideró positivo un diagnóstico clínico, con mejoría de los síntomas al retirar el fármaco que toma de forma habitual [208]

Irritantes inespecíficos: Se consideraron como tales aquellas sustancias con los que empeoran o desencadenan clínica en los pacientes asmáticos, aunque sólo lo notara con uno

de ellos (humos, frío, olores intensos, alteración emocional intensa como la risa fuerte o el llanto) [212]

Profesión: Se identifican aquellas que ofrecen cierto riesgo de exposición para padecer asma relacionada con el trabajo, ya sea como asma ocupacional o como asma agravada en el trabajo por altas concentraciones de irritantes. Se tomaron en cuenta factores que incluyen harinas de cereales, proteínas animales, fármacos, alimentos, látex, isocianatos, diisocianatos o acrilatos, enzimas usados en la industria de los detergentes, alimentarias y farmacéuticas; anhídridos ácidos de la industria del plástico, maderas, metales, tintes reactivos de la industria textil, para fenilindiamina o persulfatos [213, 214]. Se tomó en cuenta la profesión ama de casa por la posible sensibilización a aeroalérgenos alimentarios, productos de limpieza, látex, etc.

Pruebas de función pulmonar:

TLC/VR: Se solicitaron técnicas de pletismografía para poder calcular la capacidad residual funcional (CRF) y a partir de ella la capacidad pulmonar total (TLC). Se refirió como tal al resultado de la suma del volumen residual (VR) y la capacidad vital (VC). La TLC se tuvo en cuenta porque su disminución es indicativa de restricción pulmonar y su aumento junto al cociente RV/TLC es indicativo de hiperinflación pulmonar, el aumento del porcentaje de RV/TLC es indicativo de atrapamiento aéreo y puede estar presente en trastornos ventilatorios obstructivos o mixtos. [215]

Se considera que existe hiperinsuflación cuando el valor VR/TLC es mayor de 120% del valor de referencia.

Existe restricción cuando la TLC es menor del 80% del valor de referencia.

DC-Capacidad de difusión (*TLCO*): Mide la capacidad de transferencia de gas del aire inhalado a los glóbulos rojos en los capilares pulmonares. Pacientes con asma presentan capacidad de difusión normal o aumentada.^[216]

Interpretación:

Alto >140%

Normal 80 – 140%

Límite 76 – 80%

Leve 61 – 75%

Moderado 41 – 60%

Avanzado < 40%

Reflujo gastroesofágico: El diagnóstico se estableció de forma certera con la confirmación del registro documental de la realización de pH-metría de 24horas. Se consideró sólo diagnóstico probable cuando se comenta en historia clínica síntomas compatibles con reflujo o mejora la clínica asmática con tratamiento antirreflujo, sin haberse demostrado su existencia mediante prueba objetiva^[217]

Rinosinusitis y poliposis nasal: El diagnóstico de certeza se estableció con la determinación en una prueba de imagen objetiva como es TAC de senos paranasales, que hoy día es más sensible que la radiología convencional para definir la extensión de la patología nasosinusal ^[218]. En casos en los que sólo se determinase mediante rinoscopia anterior y clínica compatible se determinó como probable.

SAOS: El diagnóstico de certeza se estableció según la existencia documentada de un estudio polisomnográfico por un especialista en neumología. Se determinó un diagnóstico probable cuando sólo se pudo determinar un diagnóstico clínico (hipersomnia diurna, ronquidos, pausas de apnea)^[219]

Sd Churg Strauss: Se consideró diagnóstico de certeza cuando se confirmaron 4 de los 6 criterios posibles: historia de asma, eosinofilia, neuro o polineuropatía, infiltrados pulmonares migratorios, alteración de los senos paranasales, eosinofilia extravascular. En los casos en los que no se pudieron confirmar todos los criterios necesarios y sólo se objetivó alguno de los 6 posibles, lo consideramos como diagnóstico probable.

Tabaquismo: Se consideró fumador a todo aquel que consumiera tabaco en cualquier cantidad en el momento de hacer la historia clínica. Se midió la exposición tabáquica en función del número de paquetes /año: se multiplica el número de cigarrillos consumidos al día por el fumador por el número de años que lleva consumiendo esa cantidad y su resultado se divide por 20.^[220] Se consideró exfumador a todo aquel que llevara más de un año sin fumar.

TBC (tuberculosis): Se consideró diagnóstico de certeza cuando se estableció por el especialista en neumología en base a una prueba de tuberculina (mantoux) positiva, junto con factores de riesgo de infección y enfermedad, clínica compatible y técnicas de imagen. El diagnóstico de certeza sólo puede conseguirse con técnicas microbiológicas (baciloscopia directa, cultivo de micobacterias...) que lamentablemente no son sensibles al 100%, por lo que en alrededor de un 10-15% de los casos serán negativos a pesar de corresponder con una TBC ^[221]. Se consideró diagnóstico probable cuando no se pudo

comprobar diagnóstico certero en la historia clínica pero existe constancia de tratamiento profiláctico para TBC. Se consideró también la posibilidad de obtener un mantoux positivo sin hallar otros datos en la historia.

Instrumentos de medida y variables a estudio

A partir de los datos de la historia clínica se cumplimentaron cuestionarios de recogida de datos (Anexo) de cada paciente de donde se obtuvieron las distintas variables a estudio. Se disoció la información clínica y los datos personales, de tal manera, que el análisis de la información clínica se hizo garantizando el anonimato de pacientes. Hemos de tener en cuenta que cada paciente tiene información del inicio de su llegada a nuestras consultas (marcados en la base de datos con el subíndice 1) y al final del seguimiento (marcados en la base de datos con el subíndice 2). Todos los pacientes seleccionados tienen un $FEV1 \leq 60\%$ al final del seguimiento clínico pudiendo variar el FEV1 del inicio. El final del seguimiento es el momento de la inclusión de los pacientes, siendo los datos marcados con el subíndice 1, los recogidos retrospectivamente de la historia clínica de cada paciente.

Las variables de estudio principales son:

- 1) Datos generales del paciente, profesionales, antecedentes alérgicos y no alérgicos, antecedentes familiares y tabaquismo;

- 2) Datos sobre el inicio de la enfermedad, clasificación del asma al inicio según las normas de la guía GINA y edad de inicio, así como los datos espirométricos, de tratamiento y situación clínica;

3) Datos de la enfermedad al final del seguimiento, clasificatorios de acuerdo a las normas de la guía GINA, así como espirométricos, de tratamiento y situación clínica;

4) Datos sobre posibles factores asociados, aeroalergenos, alergenos ocupacionales, IgE y posibles fármacos implicados;

5) Datos sobre la evolución de la enfermedad a lo largo de los años de seguimiento en nuestras consultas, así como los requerimientos adicionales que haya precisado tanto de medios hospitalarios como de tratamiento.

Es muy importante considerar y excluir otras enfermedades en el diagnóstico diferencial, así como evaluar los factores que podrían contribuir a la severidad de la enfermedad.

Se analizarán posteriormente las posibles semejanzas y diferencias entre los pacientes del grupo de casos y de estos con el grupo control.

Se intentará homogeneizar la muestra para poder determinar qué pudo llevar a esos pacientes a padecer un asma severa, ver si hubo un diagnóstico erróneo, si es que eran pacientes no cumplidores, si es un asma refractaria a tratamiento corticoideo o si algún otro factor pudo influir en tal desenlace.

4. Técnicas Estadísticas a utilizar

El análisis se realizó en colaboración con La Unidad de Investigación Clínica Del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Se utilizó el programa estadístico SPSS 15 para Windows para el análisis de datos.

Los resultados se han expresado en valores numéricos y porcentajes para variables categóricas y como medias [+/- desviación estándar (DS)] en variables continuas.

En relación a las variables cuantitativas discretas, la comparación de proporciones se realizó mediante el test χ^2 -cuadrado.

Las variables cuantitativas continuas se compararon mediante la prueba T de Student o el ANOVA según se tratase de dos o más muestras independientes. En el caso de que la variable no presentara una distribución normal, se empleó el test U de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis en el caso de que hubiera más de dos grupos.

En el caso de dos variables cuantitativas, para analizar la fuerza de asociación entre las mismas, se utilizó el test de correlación de Pearson o, si la distribución no era normal, el test de correlación de Spearman.

Se realizó un análisis univariante mediante la técnica de regresión logística para valorar aquellas variables consideradas, a priori, como posibles factores de riesgo y obtener, así, una estimación del mismo.

Se han considerado valores estadísticamente significativos a los que presentaban un valor de $p < 0.05$. Los resultados se han expresado como odds ratios con intervalos de confianza (IC) de Wald al 95%. Los intervalos de confianza se han presentado con un 5% de error tipo I. Todos los tests estadísticos tenían dos colas.

La información recogida de las historias clínicas se incluyó de forma anonimizada en los CRD. En ningún momento se usaron muestras biológicas.

5. Limitaciones y sesgos del estudio

Aunque los ensayos clínicos (EC) aleatorizados son fundamentales en la evaluación de la eficacia y seguridad de las intervenciones sanitarias, en ocasiones, por las características de la cuestión a resolver y por el ámbito de nuestro trabajo, nos interesará analizar estudios observacionales para la obtención de evidencias y respuestas. Habitualmente se ha mantenido que los estudios observacionales sobreestiman los resultados de los tratamientos en comparación con los EC, sin embargo dos estudios relativamente recientes, rebaten esta tesis; han comparado el resultado de varias intervenciones evaluadas mediante EC y estudios observacionales. No se observaron diferencias sistemáticas entre ambas metodologías, por lo que los dos artículos concluyeron que los estudios observacionales proporcionan información válida en la evaluación de intervenciones sanitarias, siempre que estén bien diseñados^[222].

Se ha decidido por un estudio observacional porque en ocasiones los estudios experimentales sólo nos permiten obtener datos de eficacia y en este caso lo que interesa es la obtención de datos de efectividad, lo que sucede cuando los tratamientos se han utilizado de manera rutinaria en consultas durante un largo plazo.

En este estudio se parte de un grupo de individuos que tienen una determinada condición en común y se procede a realizar una enumeración descriptiva de algunas características seleccionadas y su evolución temporal. Este tipo de estudios son muy útiles para proporcionar hipótesis con las que trabajar posteriormente. Se resalta la importancia de la amplitud de la muestra de asma grave no estudiada hasta la fecha.

Una de sus principales limitaciones es que no existe la posibilidad de explicar relaciones causa/efecto pero tampoco es el objetivo de este tipo de estudios.

Se debe tener en cuenta el sesgo de información, ya que al haber obtenido datos de historias clínicas confeccionadas por distintos entrevistadores, existen datos ausentes. Por otra parte tenemos la ventaja añadida de que al ser un estudio retrospectivo, los datos descritos en la historia clínica no están influidos por un posible sesgo de selección, ya que los entrevistadores eran verdaderos ciegos que no afectaban en nada a la hipótesis del estudio. Todos los resultados derivados de estudios observacionales están potencialmente influenciados por el sesgo de confusión que puede resultar en sobre- o sub-estimación de la asociación real. Se puede incurrir en él cuando se observa una asociación no causal entre la exposición y el evento en estudio o cuando no se observa una asociación real entre la exposición y el evento en estudio por la acción de una tercera variable que no es controlada [223].

Resultados.

RESULTADOS.

A. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA:

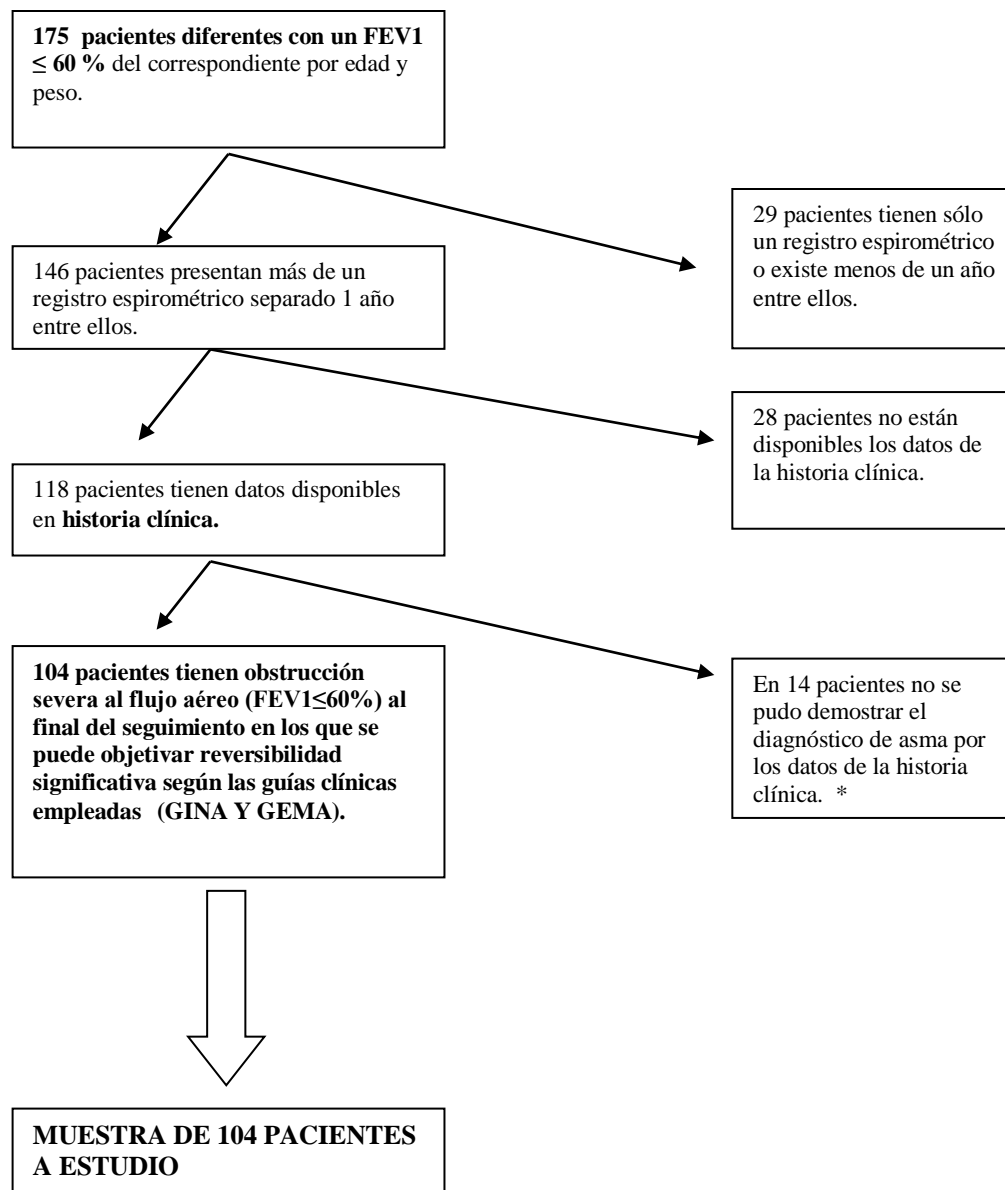


Figura 3.

*No se objetivó en ningún momento en la historia clínica reversibilidad al flujo aéreo (prueba broncodilatadora, prueba de metacolinay/o prueba de reversibilidad con corticoides)

AI. DESCRIPCIÓN EN EL MOMENTO DE LA INCLUSIÓN.

Se obtiene un grupo problema inicial de 175 pacientes con una $FEV1 \leq 60\%$. Se revisan de nuevo estos pacientes buscando sólo aquéllos que tienen más de un registro espirométrico separado por al menos un año. Obtenemos 146 pacientes.

A continuación se procede a la búsqueda en los archivos de nuestro hospital de estas 146 historias clínicas de las que sólo se obtuvieron datos en 118. De la información que hallamos en ellas, se busca encontrar aquellos pacientes con obstrucción severa al final del seguimiento y en los que se pudiera demostrar una reversibilidad y/o variabilidad al flujo aéreo que marque el diagnóstico de asma según las guías clínicas nacionales e internacionales ^{[6],[3]}. Obtenemos finalmente 104 pacientes.

Por otra parte, podríamos decir, teniendo en cuenta los 6832 registros espirométricos iniciales, correspondientes a pacientes diferentes, que si obtenemos un total de 104 pacientes con obstrucción severa al flujo aéreo, la prevalencia de pacientes con asma severa en nuestra área sería en torno al 1,5 %.

- a) **Datos generales.**
- b) **Posibles factores asociados a la enfermedad: desencadenantes y comorbilidad.**

c) **Datos clínicos, funcionales y de tratamiento objetivados en la historia clínica**

a) **Datos generales.**

La edad media es de 55,25 años con una desviación típica de 16 años. La mediana y la moda coinciden en 59 años. El paciente de menor edad tiene 20 años y el de mayor 79.

Se distribuyeron las edades en rangos de 10 años para una mejor visualización gráfica.

La figura resultante, con la distribución por edades se objetiva a continuación (Figura 4):

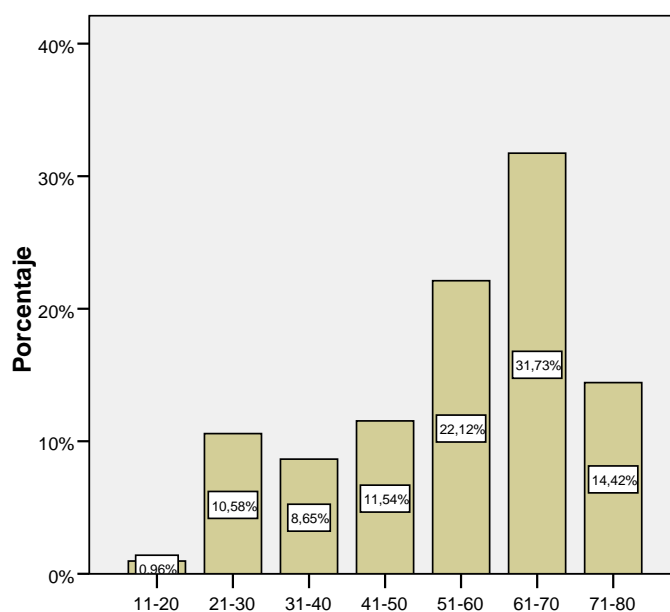


Figura 4: Distribución por rango de edad (años).

Se revisaron las historias clínicas de un total de 104 pacientes, 66 mujeres y 38 hombres (63,5% y 36,5% respectivamente). Todos los pacientes presentan clínica asmática y disminución en el FEV1 ($\leq 60\%$) en el momento de la inclusión (se precisan dos medidas

separadas por un año, según los criterios descritos previamente). En todos ellos se había realizado el diagnóstico de asma mediante pruebas objetivas (Figura 5). La reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo se confirmó en 96 de los pacientes mediante una prueba de broncodilatación positiva. En 5 pacientes se detectó hiperreactividad bronquial mediante test de metacolina y se confirmó la obstrucción reversible tras tratamiento con pauta de corticoides orales en 3 pacientes.

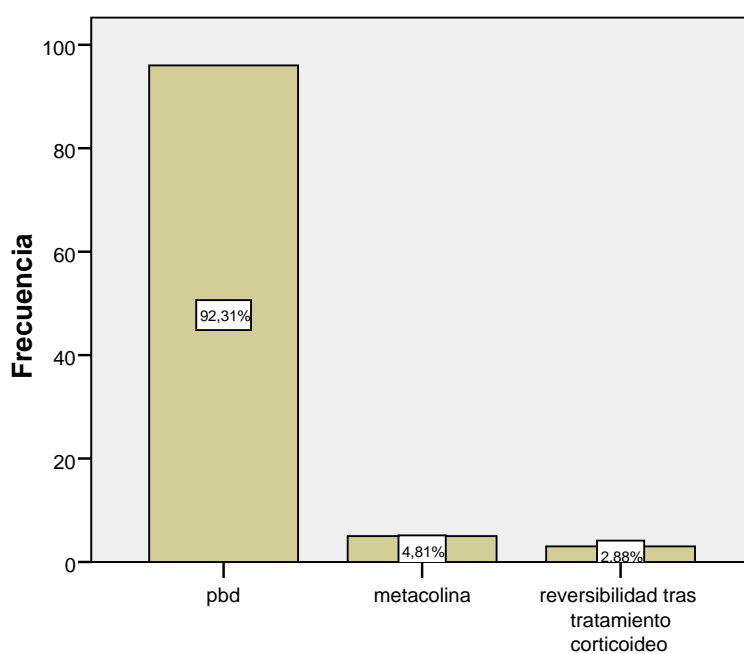


Figura 5. Tipo de prueba usada para el diagnóstico de asma

Todos los pacientes presentan un IMC (índice de masa corporal) medio de 26,55 (se considera sobrepeso cuando es mayor de 25). Del total de nuestros pacientes, en los datos iniciales de la historia clínica 69 (66,35%) superan este índice de 25.

Por otra parte, según la clasificación que hace la OMS y que hemos descrito previamente nuestra muestra se distribuye de la siguiente manera (Figura 6):

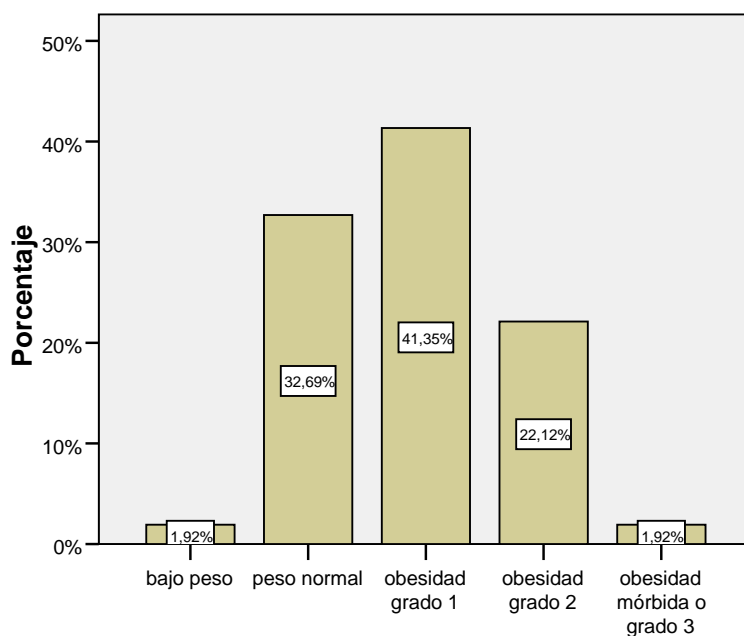


Figura 6. Tipo de prueba usada para el diagnóstico de asma

Dentro de las profesiones de nuestros pacientes, la más frecuente fue la de ama de casa en 43 personas (41,3%).

Un 47,1% (49 pacientes) carecen de antecedentes familiares alérgicos de interés, en 8 no están definidos y 47 (45,3%) sí los tienen. Los referidos con más frecuencia son asma en 27 pacientes (26%) y rinitis en 8 pacientes, 7,7%.

Predominan los pacientes no fumadores 68 (Figura 7). De los pacientes fumadores 19(11,5%) fuman más de 60 paquetes/año.

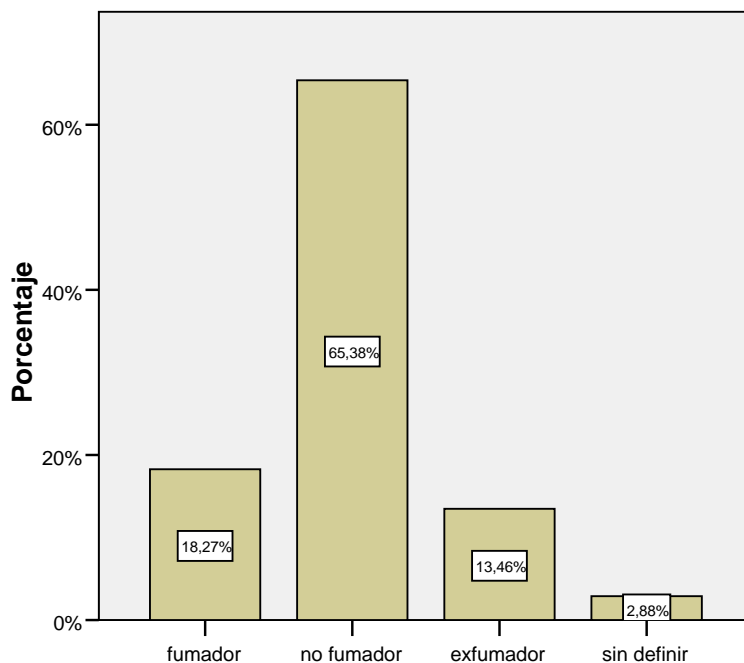


Figura 7. Tabaquismo

Dentro del grupo de no fumadores, predominan significativamente las mujeres (77,52%) respecto a los hombres (23,87%) (Figura 8). Hallamos significación estadística según el parámetro Chi Cuadrado de Pearson con el que fueron analizados los datos.

Obtuvimos datos de 60 pacientes (57,7%), en los que se describen antecedentes personales de enfermedades no relacionadas con la sensibilidad alérgica. Estos antecedentes fueron muy diversos, siendo los más frecuentes, HTA (10,6%), RGE (2,9%), dislipemia (1,9%), bronquitis crónica (1,9%). Estos factores entrarán a formar parte de los llamados factores de comorbilidad estudiados en apartados posteriores.

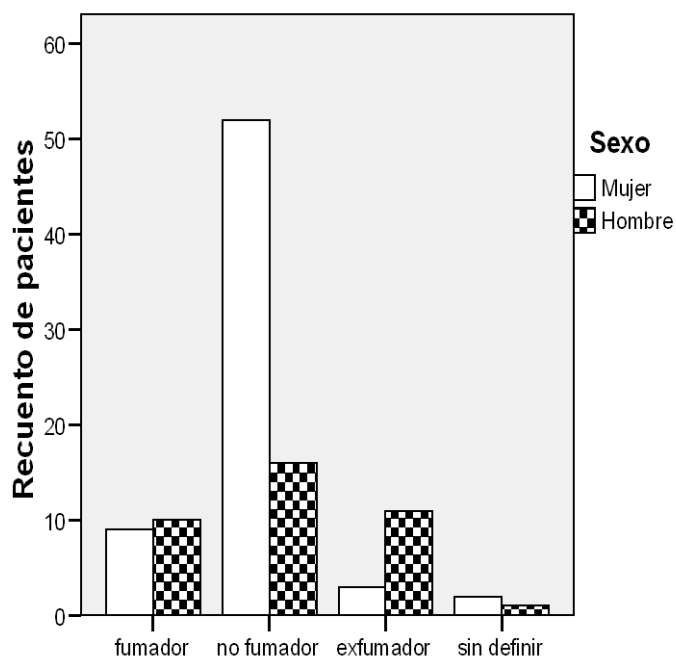


Figura 8. Tabaquismo.

Según la historia clínica de los pacientes, un 60.6% de ellos (63) no tenían antecedentes personales alérgicos. Entre los que los referían, 12 (11.5%) comentaban reacción adversa con medicamentos y 7 (6.7%) antecedentes personales de bronquiolitis en la infancia. El resto no es destacable.

b. Factores asociados a la enfermedad: desencadenantes y comorbilidad.

i. Posibles desencadenantes.

A todos los pacientes se les realizaron pruebas cutáneas con la batería estándar descrita en el apartado de material y métodos. Presentaron pruebas cutáneas positivas 51 pacientes

(49%). De este porcentaje un 63,2% son mujeres. Este porcentaje corresponde al total de PC positivas, independientemente del alérgeno.

En 33 de estos pacientes (31,7%) se confirmó el diagnóstico de sensibilización alérgica efectuando IgE específica y en 9 pacientes (8,7%) se realizó un test de provocación bronquial específica. Se usaron extractos de ácaros del polvo doméstico en 8 provocaciones bronquiales, que resultaron positivas en 6 y negativas en 2 personas. En un paciente la provocación se realizó con extractos de *Alternaria alternata* resultando positiva.

Se confirmó asma ocupacional (pintor y escayolista) en 2 pacientes (1,9%).

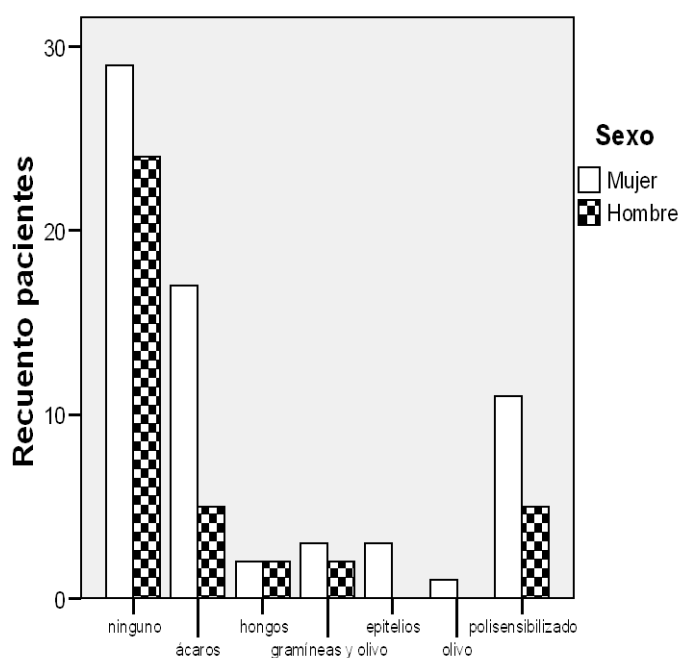


Figura 9. Tipo de alérgeno.

La edad media en la que los pacientes alérgicos acudieron a nuestras consultas es menor (edad media $41,8 \pm 16,43$ años) respecto a los no alérgicos ($49,51 \pm 13,25$ años) ($p: 0,021$).

En toda la muestra, son los ácaros los principales alérgenos sensibilizantes ya que afectan a 22 personas (21,2%), el segundo grupo en importancia corresponde al de los pacientes polisensibilizados (15,4%).

Las personas alérgicas de nuestro estudio tienen mayor número de episodios de sinusitis (2.88 ± 0.58) y asocian diagnóstico de poliposis nasal con más frecuencia (3 ± 0.34 , nos referimos aquí a la media de pacientes diagnosticados de poliposis nasal) frente a los no alérgicos ($p: 0,047$ y 0 respectivamente). Esta frecuencia es menor en pacientes sensibilizados a ácaros ($p: 0.023$) respecto al resto de pacientes alérgicos.

En general y de forma significativa los pacientes sensibilizados a hongos son los más jóvenes (18 ± 7 años) ($p: 0.02$) y con menor imc ($p: 0.045$).

En todos los alérgenos, son las mujeres las más frecuentemente afectadas, excepto en el grupo de los hongos con una incidencia similar en ambos sexos ($p = 0.3$). (Figura 9)

Los pacientes no alérgicos son más obesos ($p: 0,008$). (Figuras 10 y 11)

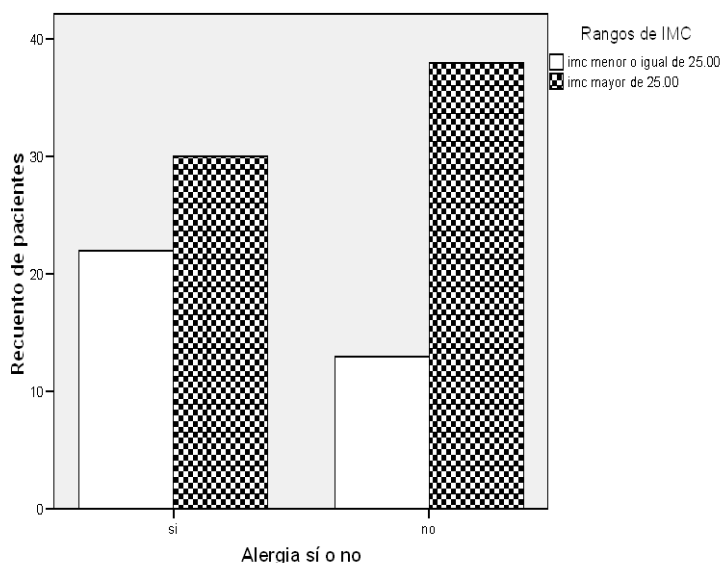
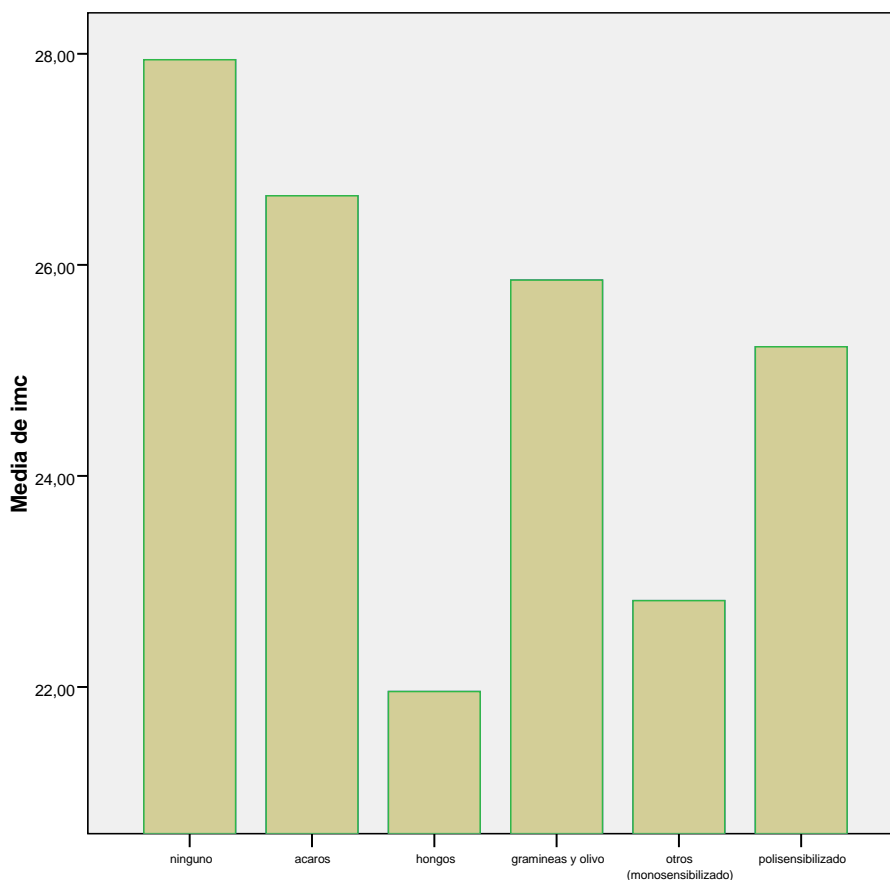


Figura 10. Sensibilización alérgica en relación con IMC.**Figura 11.** Tipo de alérgeno en relación con el IMC.

Uno de los factores coadyuvantes de la enfermedad fue el diagnóstico de intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINES), que se realizó en 18 pacientes (17,3%). Se confirmó mediante prueba de provocación en 11 (10,6%) de ellos y en 7 (6,7%) el diagnóstico se realizó por anamnesis (Figura 12). El resto de pacientes estudiados no tienen relación con estos fármacos, ni con el resto de los medicamentos evaluados en el protocolo (betabloqueantes, IECAs, colirios de beta bloqueantes, sulfitos u otros).

Al considerar la exposición a los distintos irritantes inespecíficos (humos, frío, olores intensos, risa o llanto...), setenta y cinco (72,1 %) pacientes reconocen que sus síntomas son desencadenados por alguno de ellos. Por el contrario son 16 (15,4%) los que no presentan clínica ante ningún tipo de factor irritante.

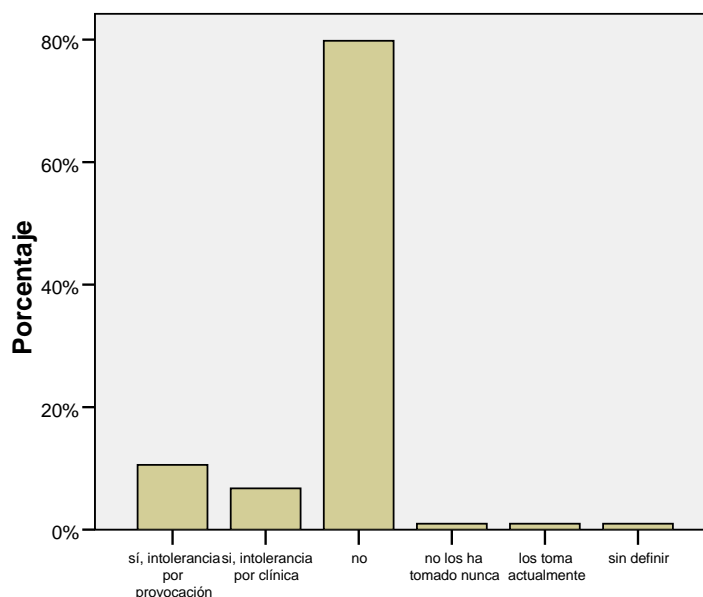


Figura 12. Diagnóstico de intolerancia a AINES.

ii. Factores de comorbilidad

Hemos estudiado la obesidad en nuestros pacientes, según los criterios de la OMS con IMC por encima de 25, según está explicado en el material y métodos. Hemos encontrado diferencias significativas y muy interesantes. En relación con la edad de comienzo de la enfermedad asmática, los pacientes obesos son de mayor edad al llegar a nuestras consultas al inicio del estudio (media de $50,75 \pm 13,87$ años, respecto a $36,44 \pm 14,68$ de los no obesos) y por lo tanto, también lo serán al finalizar el estudio (edad media de los obesos $58,39 \pm 13,58$ años, respecto a $46,43 \pm 19,31$ de los no obesos) ($p: 0$ en ambos).

En la figura 13, se correlaciona el IMC y se objetiva una disminución del patrón obstructivo puro, a medida que aumenta el grado de obesidad.

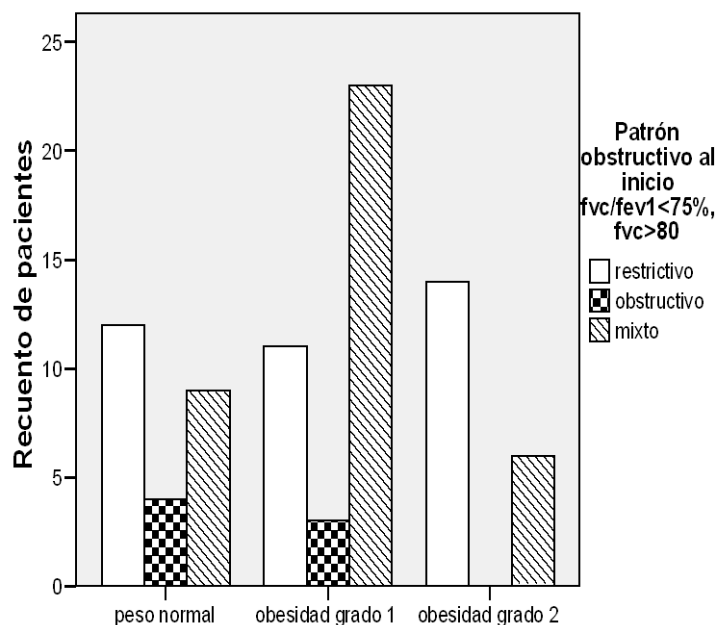


Figura 13. Rango de IMC.

Objetivamos que en 64 pacientes (61,5%) se hizo el diagnóstico de rinitis mediante anamnesis y rinoscopia anterior.

En la figura 14 podemos ver que del total de pacientes diagnosticados de rinitis (68 pacientes), la mayoría no presentan ningún tipo de sensibilización alérgica (33 pacientes).

En cuanto a los alérgenos a los que están sensibilizados los pacientes, el porcentaje de sensibilización a ácaros es también similar en ambos grupos. Encontramos significación estadística en la asociación lineal de los grupos de pacientes polisensibilizados con rinitis frente a los que no presentan este diagnóstico.

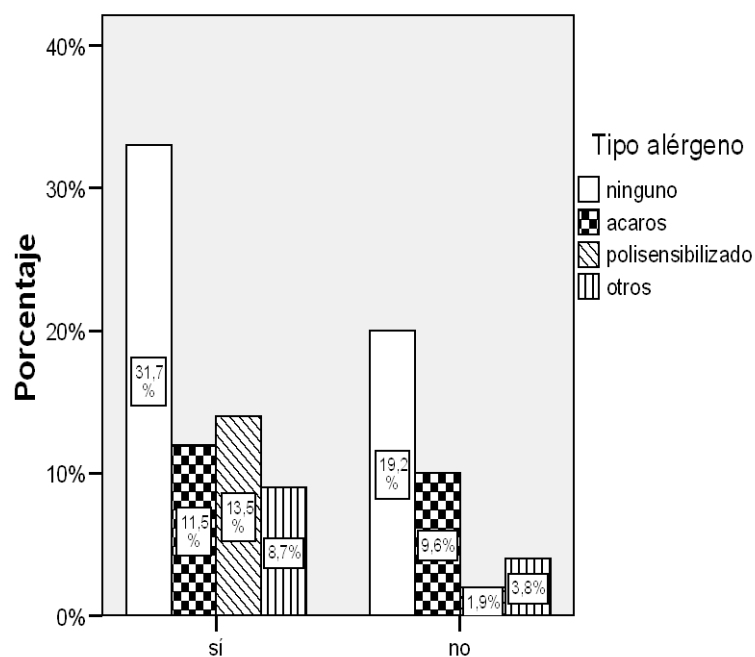


Figura 14. Diagnóstico de rinitis.

Sólo 15 (14,4%) acaban desarrollando sinusitis confirmada mediante prueba diagnóstica (TAC ó RX de senos paranasales).

Se confirmó la presencia de poliposis nasal en 14 pacientes (13,5%), sin ser ASA triada necesariamente.

Los pacientes que presentan ausencia de clínica de sinusitis, coinciden con que son también aquellos que no han tenido clínica de polinosis (76,9%) con una $p: 0$ (Figura 15).

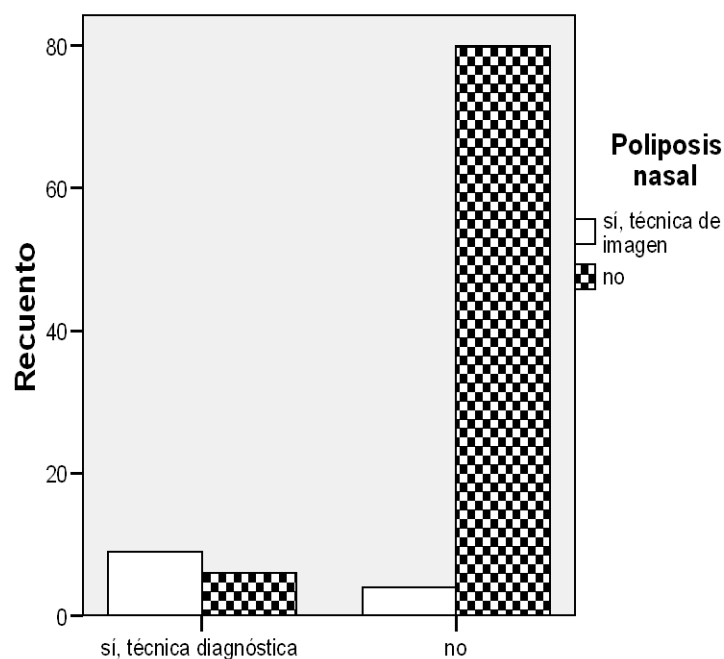


Figura 15. Diagnóstico de sinusitis

Según el siguiente cuadro observamos que los pacientes que no han presentado clínica de poliposis son los que no están sensibilizados a ningún tipo de alérgenos.

Los pacientes alérgicos a ácaros son los que con más frecuencia han sido diagnosticados de poliposis nasal (Figura 16).

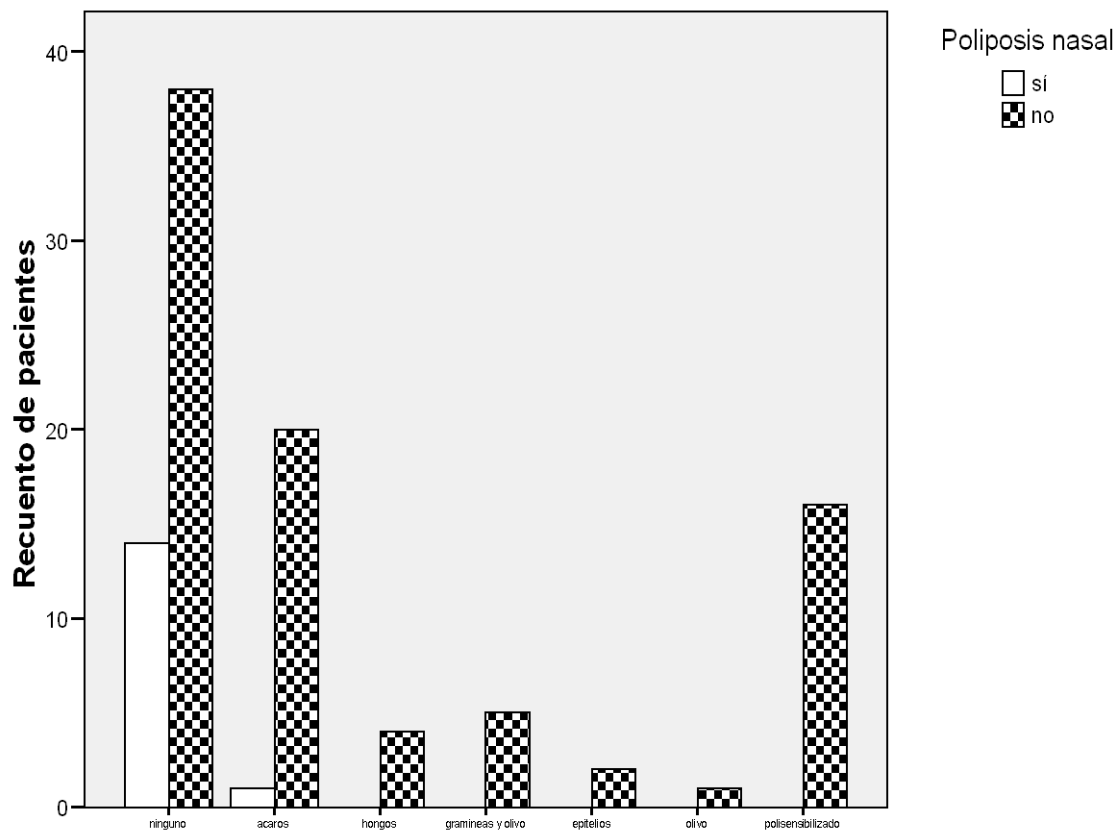


Figura 16. Diagnóstico de poliposis y alérgenos

En 9 casos (8,7%) (4 mujeres y 5 hombres) se hizo diagnóstico completo de reflujo gastroesofágico mediante la prueba de phmetría; mientras que en 12 (11,5%) (9 mujeres y 3 hombres) se realizó mediante anamnesis (Figura 17).

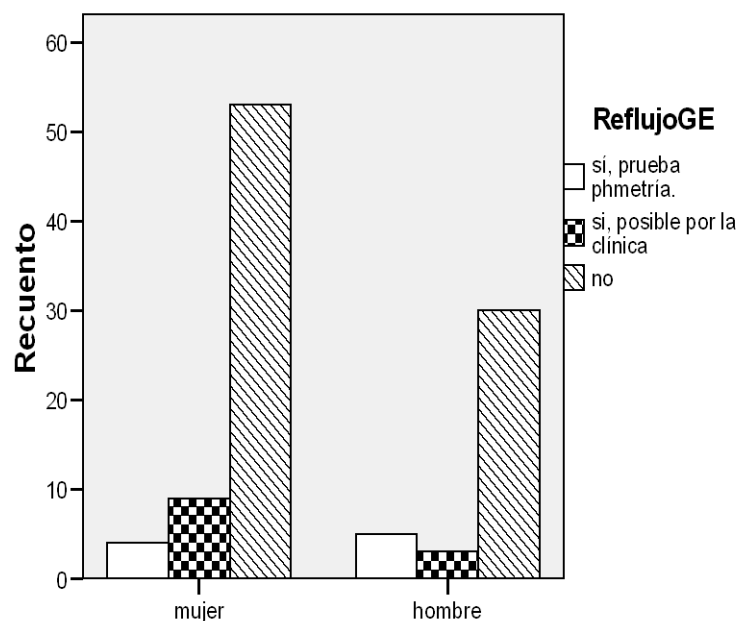


Figura 17. Relación de diagnóstico de RGE en relación con el sexo.

De los 104 pacientes 1 de ellos estaba diagnosticado de Aspergillosis broncopulmonar alérgica y otro cumplía varios criterios, sin llegar al diagnóstico exacto. Un paciente presentaba disfunción de cuerdas vocales y 13 pacientes presentaban clínica cardiológica, aunque un diagnóstico exacto se realizó sólo en 9 de ellos. De los 4 pacientes que tuvieron mantoux positivo, se confirmó tuberculosis en 1. En 6 personas (5,8%) se objetivó enfermedad psicológica (Figura 18). En ninguno se confirmó la enfermedad de Churg Strauss, ni el síndrome de Apnea Obstructiva del sueño ni la Fibrosis Quística.

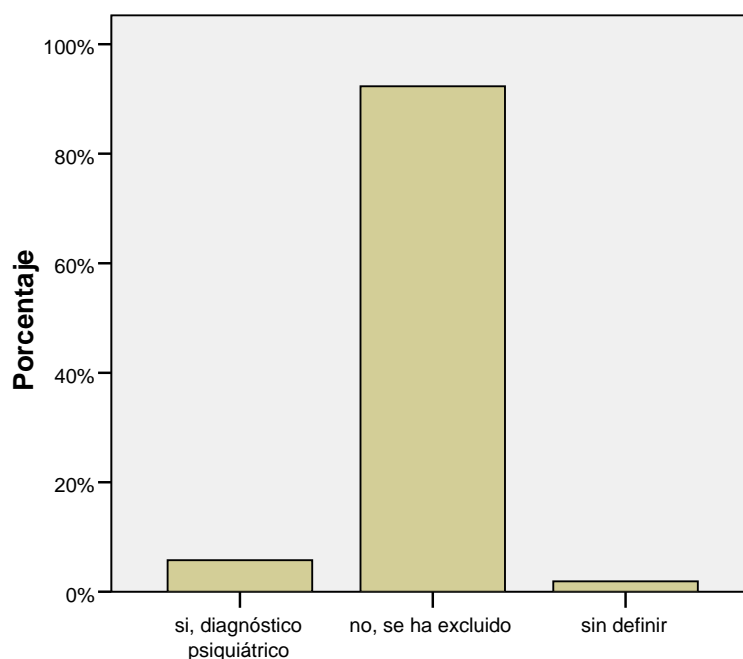


Figura 18. Diagnóstico de enfermedad psicológica.

c) Datos clínicos, funcionales y de tratamiento objetivados en la historia clínica

Variables espirométricas

Se describe en la siguiente tabla (tabla 1), el estudio descriptivo de las principales variables espirométricas de la muestra.

Estadísticos descriptivos

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
FVC	104	54,00	33,00	87,00	62,1038	11,25785
FEV1	104	36,80	24,00	60,80	50,2145	8,63612
FEV1/FVC	104	45,02	48,82	93,84	68,2300	10,73609

Tabla 1

Se realizaron 30,8% gasometrías, detectándose hipoxemia en el 22,1%.

La mayoría de las curvas flujo/volumen se encuentra alteradas (69%).

En la siguiente tabla (Tabla 2)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Pbd	96	92,3	92,3	92,3
	Metacolina	5	4,8	4,8	97,1
	Reversibilidad tras tratamiento corticoideo	3	2,9	2,9	100,0
	Total	104	100,0	100,0	

Tabla 2. Tipo de prueba usada para el diagnóstico de asma.

En el momento de la inclusión, la prueba de broncodilatación es positiva en 66 pacientes (63,5 %), aumentando el FEV1 tras su realización una media del 17,89%. En 27 pacientes la prueba resultó negativa, pero de esos, 21 tenían ya una prueba broncodilatadora positiva previa en su historia clínica, 3 pacientes tenían diagnóstico con metacolina positiva previa y en el resto (3) el diagnóstico se había hecho anteriormente con un test de reversibilidad positivo. En los 11 pacientes en los que no se hizo la prueba, 10 ya tenían una prueba de broncodilatación positiva en su historia y 1, un test de metacolinaa positivo.

Dentro de las pruebas de función pulmonar completas el índice TLC/VR se encuentra aumentado en un 18,3% de las pruebas realizadas y el DLCO se encuentra normal en un 16,3%. No se solicitaron estas pruebas en un 77,9% de los casos.

El deterioro espirométrico de los fumadores ocurre más rápidamente que el de los no fumadores ($15,63 \pm 11,57$ años frente a $24,65 \pm 14,69$ años en no fumadores) ($p: 0,014$).

Variables de tratamiento en el momento de la inclusión.

En cuanto al tipo de tratamiento, el corticoide inhalado más usado es la fluticasona con un 88,5% de indicaciones, seguido de la budesonida con un 10%.

La dosis es alta en el 93,3% de los casos. Han precisado alguna pauta de corticoides orales en los 6 meses previos el 45,2% de los casos, pero no de forma continua. Se expresa en la figura 19 el porcentaje de pacientes que precisaron tratamiento con corticoides orales durante más de la mitad del año.

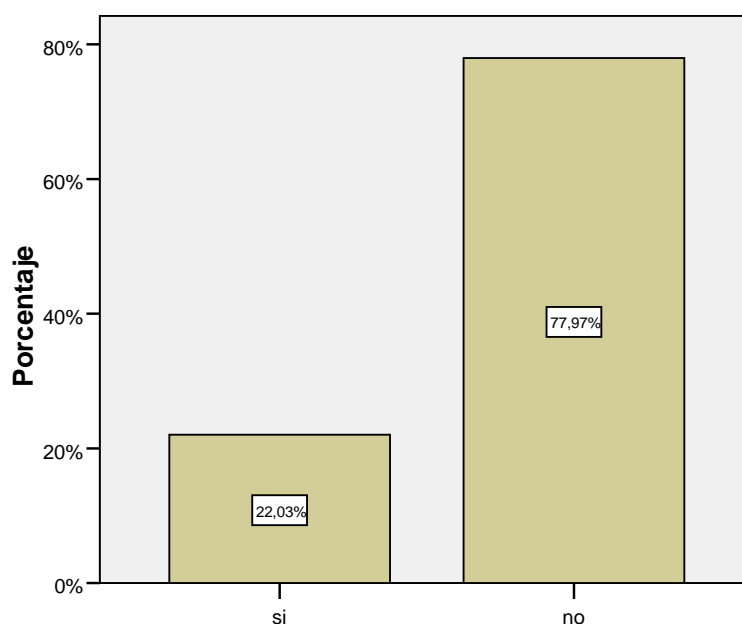


Figura 19. Pacientes que se encuentran en tratamiento con corticoides orales más de la mitad del año.

El 97,1%, además, realizan tratamiento diario con medicación de control añadida a los corticoides. Habitualmente, como mínimo, broncodilatadores de acción larga acompañados. Un 36,5% presentan síntomas de asma que requieren broncodilatadores de rescate a diario. Un 17,3% precisa de una o más visitas a urgencias por año. Y un 36,5% precisa tres o más ciclos de corticoides orales al año.

En un 86,5% de los pacientes existe un importante deterioro cuando se reduce un 25% la dosis de corticoides inhalados u orales y un 7,7% sufrió algún evento de asma casi fatal en el pasado. En 52,33 % de los pacientes tuvieron más de un ingreso.

Los agentes beta2 de acción larga se utilizaron en todos los casos asociados a un corticoide inhalado en pauta fija. La mayoría de los casos reciben salmeterol frente a formeterol. En la figura 20 se establecen los porcentajes.

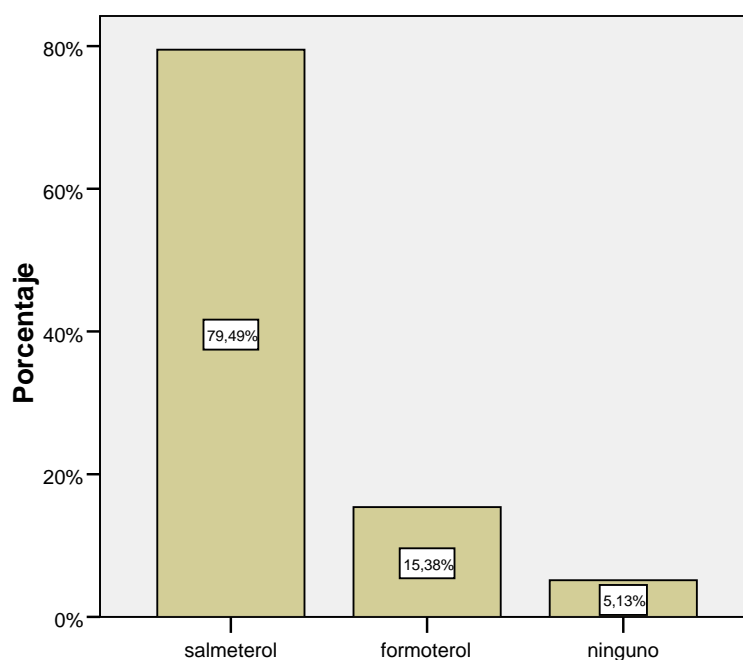


Figura 20. Tipo de broncodilatador de acción larga.

Tienen indicado teofilinas un 17,3%, antileucotrienos un 38,5% y anticolinérgicos un 20,2%, mientras que nadie es tratado con cromoglicato sódico, nedocromil sódico ni ketotifeno.

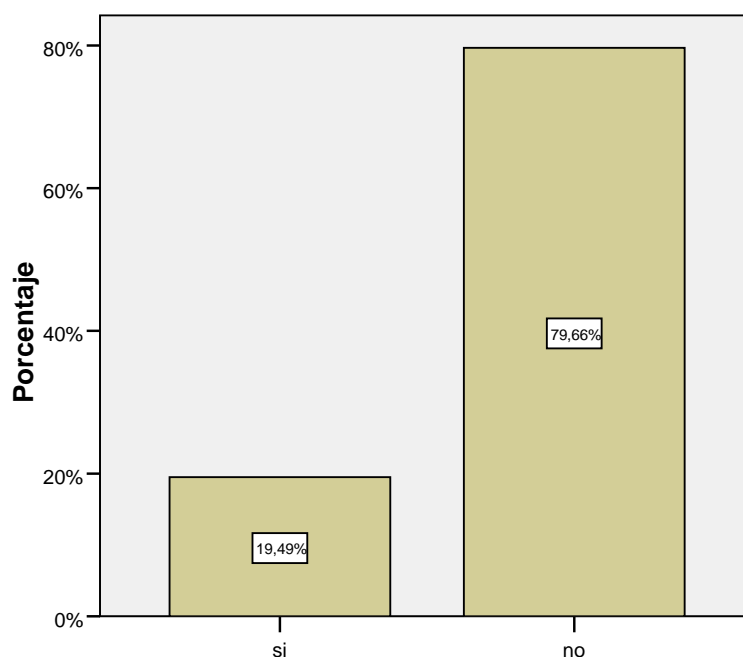


Figura 21. Tratamiento previo con inmunoterapia.

En la figura 21 se establecen los porcentajes de los pacientes en función de si habían recibido inmunoterapia previamente o no; sobre todo de casas comerciales no usadas en la actualidad (68,2%). La mayoría de los tratamientos con inmunoterapia contenían ácaros (57,1%).

Existen pérdidas en los datos iniciales en 18 pacientes (20.9%), en los restantes tenemos toda la información. Al no superar el 21% no es despreciable el análisis de las características clínicas de la enfermedad y tratamientos recibidos en el inicio y en el momento actual.

A2. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES AL COMIENZO DEL ESTUDIO CON LOS DATOS INICIALES DE LA HISTORIA CLÍNICA.

La edad media de los pacientes al inicio del estudio es de 46,79 años (rango 13-78 años).

En las siguientes figuras (Figuras 22 y 23) pueden observarse las edades de los pacientes en el momento en el que empezaron con los síntomas y a qué edad se realizó la primera consulta.

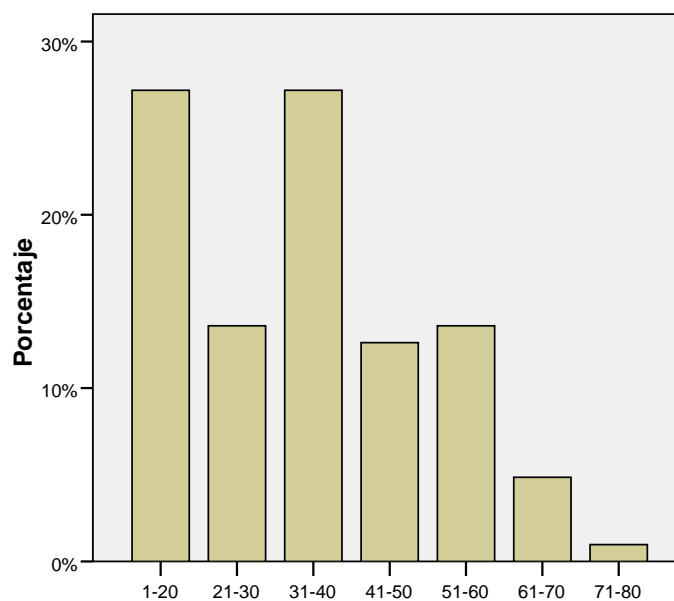


Figura 22. Rango de edad de inicio de la enfermedad.

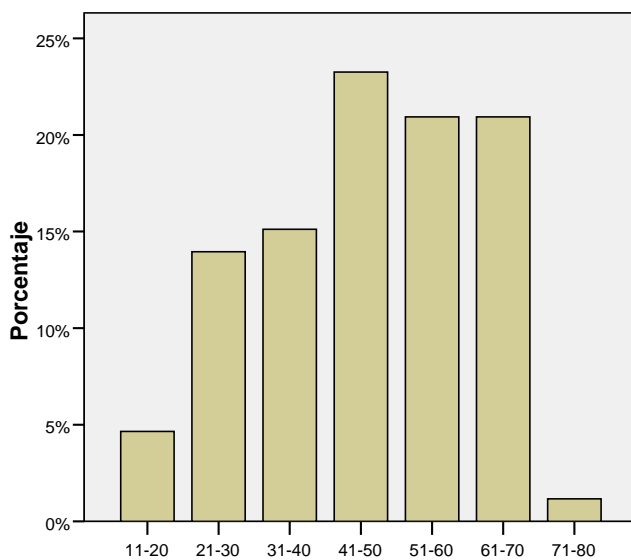


Figura 23. Rango de edad en la primera visita

Variables espirométricas

Se expone en la siguiente tabla (tabla 3), el estudio descriptivo de las principales variables espirométricas de la muestra.

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
FVC	86	28,50	106,00	64,3012	16,77817
FEV1	86	24,00	104,00	55,2384	16,81591
FEV1/FVC	86	41,37	97,00	72,1585	12,23256

Tabla 3.

A3. DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES.

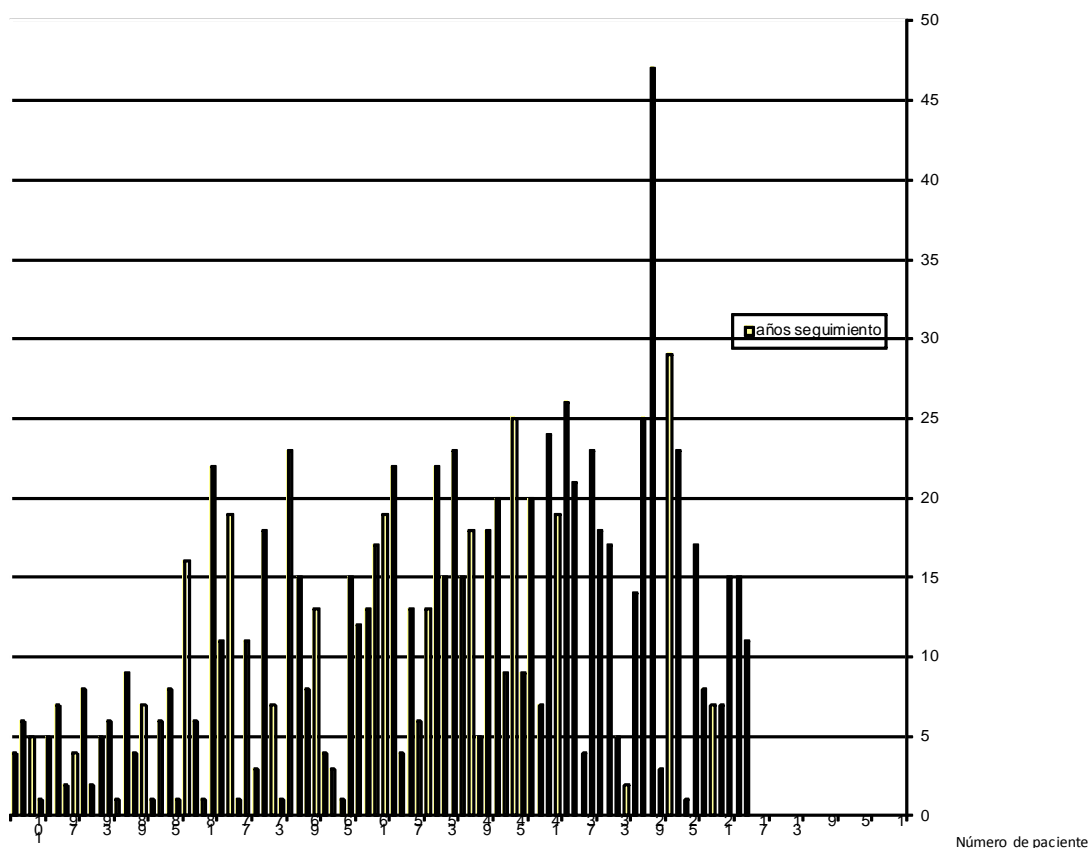


Figura 24. Duración del seguimiento de cada paciente incluido en el estudio.

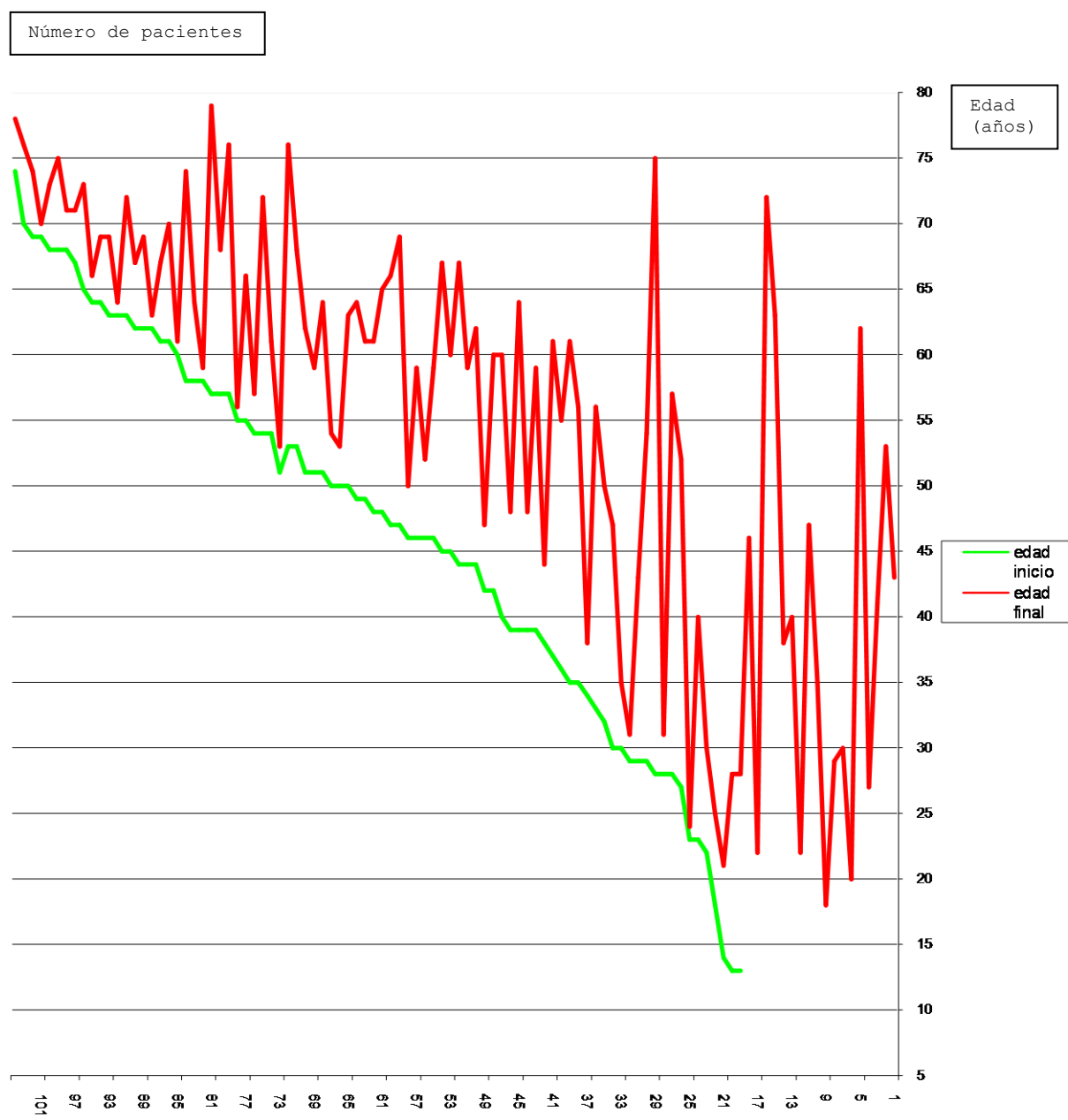


Figura 25. Periodo de vida de los sujetos durante el seguimiento***Variables relacionadas con la evolución de la enfermedad en general.***

Se hizo una clasificación de la gravedad del asma según las guías clínicas en vigor descritas en la metodología del estudio (GINA), tanto al inicio como al final del seguimiento para poder establecer una evolución. También se añadió un apartado para aquellos pacientes que cumplían los criterios de asma refractaria definidos por la ATS, también al inicio y al final del seguimiento. En el momento de realizar nuestro estudio (final del seguimiento) cumplen criterios de asma refractaria, 87 personas.

En cuanto al análisis descriptivo de las variables relacionadas con la evolución de la enfermedad nos indica que presentan una media de años de evolución de 23,24 años, considerando desde el inicio de la enfermedad hasta la actualidad, siendo la media de seguimiento sólo de 11,53 años (la mitad de años).

La media del número total de asistencia a urgencias/años de evolución es de 0.32 y de ingresos/años de evolución es de 0.08. La media de ingreso en UCI es de 0.21 y de ingresos en uci/años de evolución de 0.01.

La media de la caída del FEV1 total desde la primera visita hasta la actualidad es de un 2,38% y en relación con el número de años de evolución es de un 0.36 % por año.

La clasificación clínica de asma es peor en un 47.67%,

La media de duración del tratamiento con corticoides orales en años es de 3.10 y la de corticoides inhalados de 15.87 años.

La media del número de revisiones por paciente es de 30.05 y si lo relacionamos con los años de seguimiento se observa una media de 1,52 visitas/año por paciente.

Factores desencadenantes y de comorbilidad añadidos a lo largo de la evolución y que se presentan al final del seguimiento y no al inicio.

°A lo largo de la evolución, en la mayoría de los pacientes no se halla añadido ningún factor asociado (65.12%) ni una nueva sensibilización respecto al inicio (82%) (Figura 26).

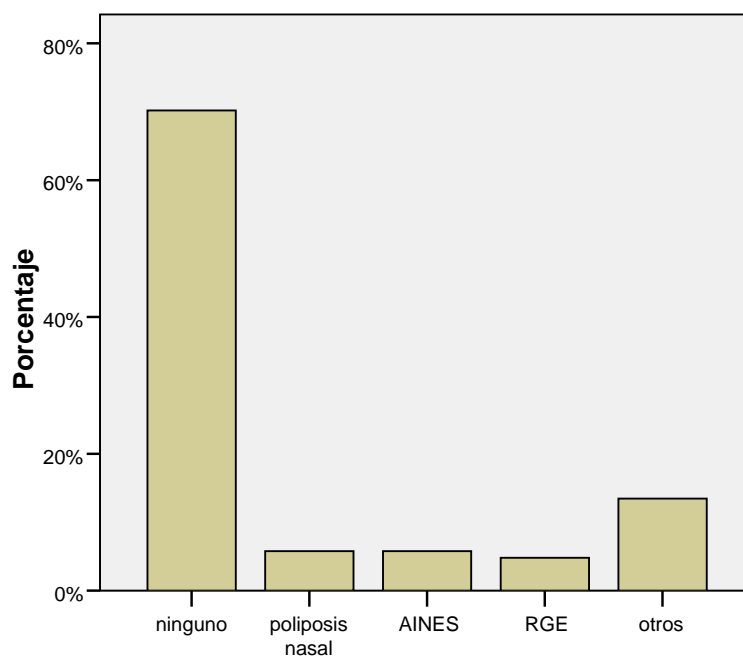


Figura 26. Factores de comorbilidad añadidos a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Si volvemos al cuadernillo de recogida de datos, en la apartado de la evolución de la enfermedad existe un ítem en el que se recogen los posibles factores de comorbilidad de la enfermedad asmática, que el paciente presenta al final del estudio pero no al principio.

Estos factores aparecen significativamente sobre aquellos pacientes que han estado durante más tiempo en tratamiento con corticoides inhalados (media de 20.68 años \pm 14.98) (p:0,006); también encontramos una tendencia importante a presentar estos factores en aquellos pacientes que iniciaron su enfermedad asmática a una edad más temprana (28,1 años \pm 15,4 frente al grupo en el que no se añadieron estas comorbilidades donde la edad media de inicio de la enfermedad fue 35,4 \pm 17,8) (p: 0,053); así como en aquellos pacientes que habían padecido menor número de infecciones respiratorias (p:0,053), sinusitis y poliposis nasales (p en ambos igual a 0).

Poliposis nasal.

La aparición de **poliposis nasal** se vio en pacientes más graves (mayor número de ingresos en la unidad de cuidados intensivos por años de evolución) (p:0) y de mayor tiempo de evolución de la enfermedad (media:21,50 \pm 13,3 años (p:0,016)(Figura 27).

Intolerancia a AINES.

En los pacientes en los que se añadió la **intolerancia a AINES** a lo largo de la evolución se objetivó que coincidían con mayor número de revisiones/años de evolución (media de 3,44 \pm 2.97 revisiones/año) (p: 0,005) (Figura 28).

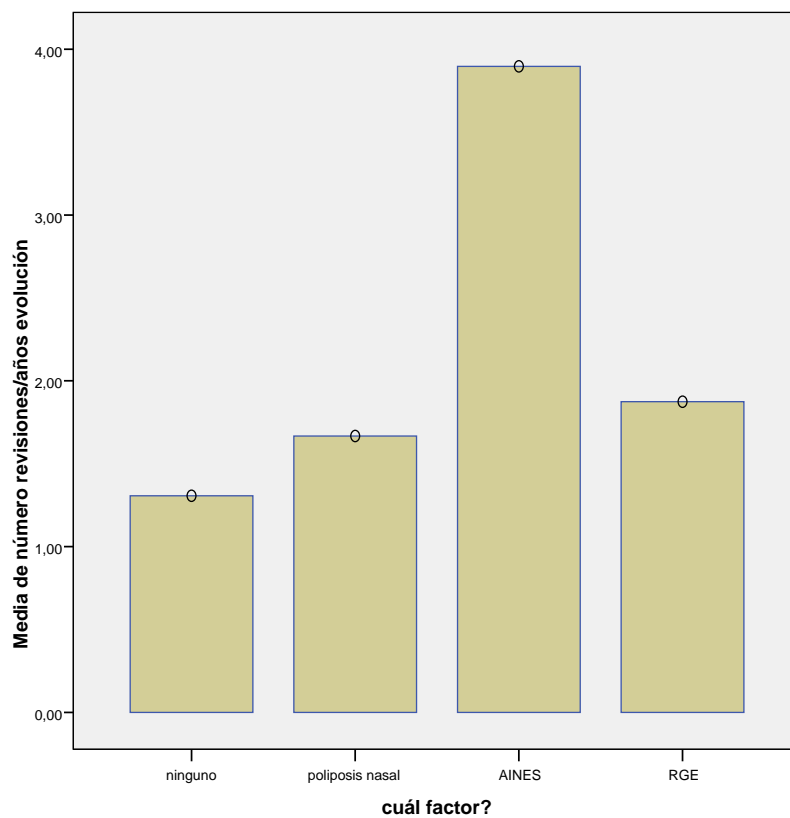


Figura 27. Factores de comorbilidad añadidos a lo largo de la evolución de la enfermedad en relación con el número de revisiones por años de evolución.

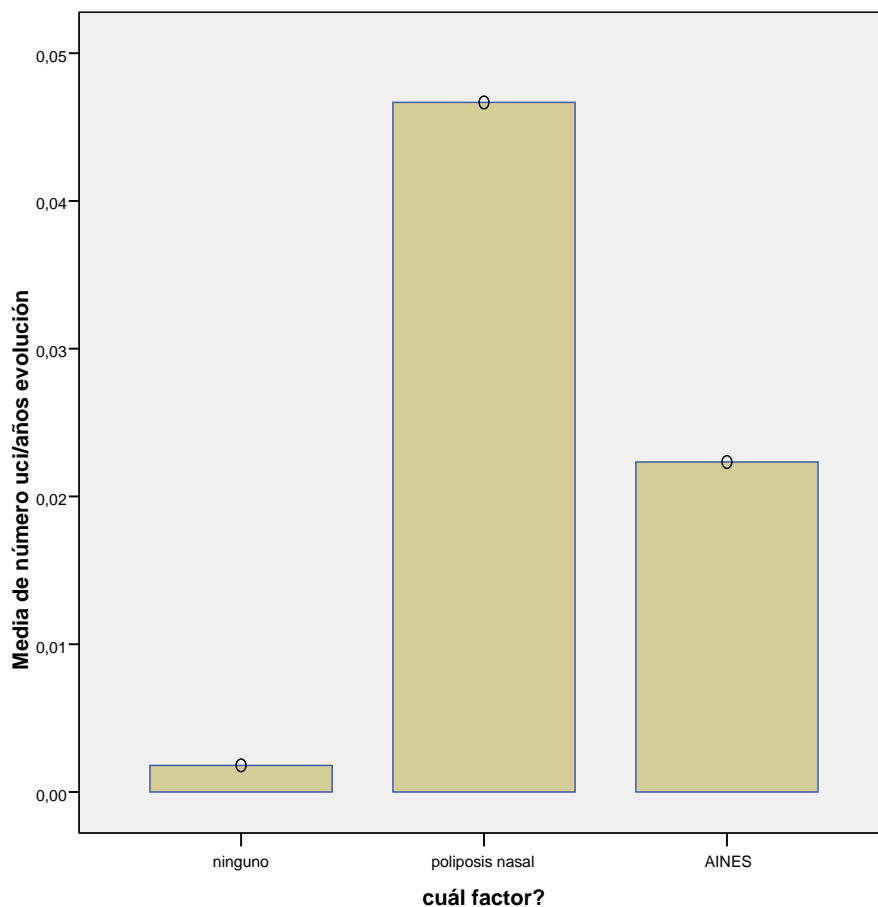


Figura 28. Factores de comorbilidad añadidos a lo largo de la evolución de la enfermedad en relación con el número de ingresos en UCI, por años de evolución.

Obesidad

La duración total en años del tratamiento con corticoides inhalados es menor que en los pacientes no obesos, ($13,97 \pm 10,71$ años de tratamiento respecto a $20 \pm 14,15$ años) (p: 0,032).

Observamos también un menor tiempo de seguimiento significativo en este tipo de pacientes. Queremos decir que la media que nos ofrece la resta entre la edad al final del seguimiento y la edad de la primera visita a nuestras consultas, es menor que en los pacientes no obesos ($10,24 \pm 8,63$ años frente los $14,37 \pm 8,17$ del resto) ($p: 0,039$).

Tabaco

Dentro de los factores de comorbilidad añadidos a lo largo del seguimiento, se dieron con más frecuencia en los pacientes no fumadores ($p: 0,022$), según indica la figura 33.

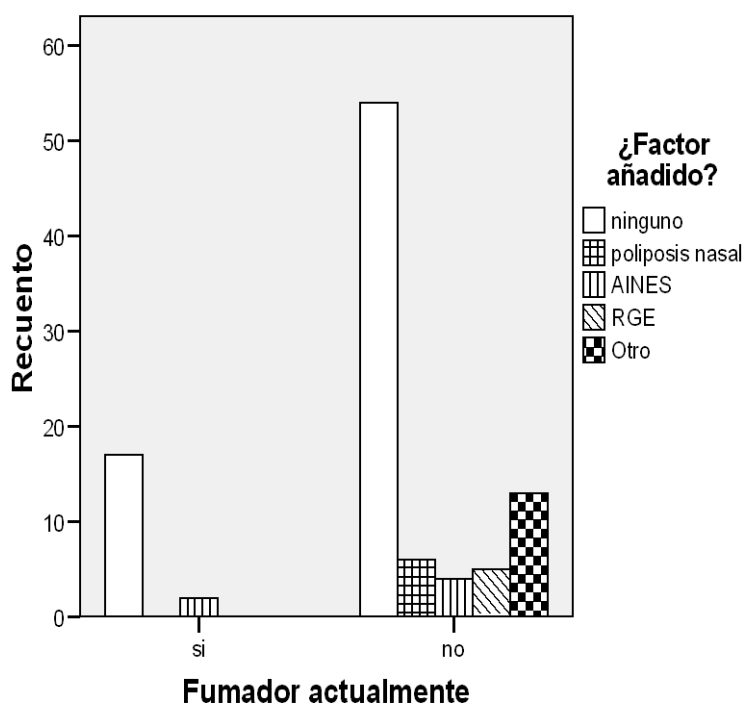


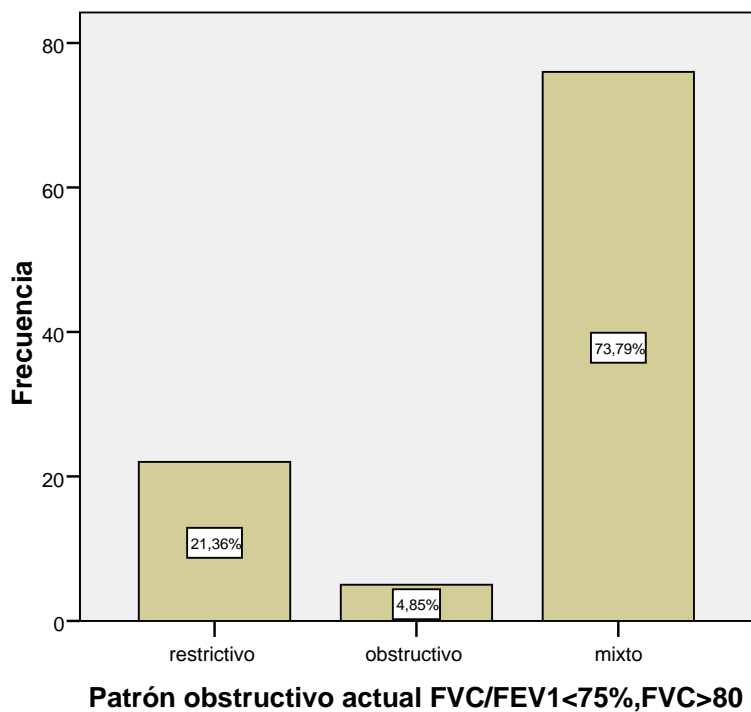
Figura 30. Factores de comorbilidad añadidos a lo largo de la evolución de la enfermedad en relación con el hábito tabáquico.

Los no fumadores, quizás por tener más años de evolución, también han precisado mayor número de años de tratamiento con corticoides orales, con una media de $3,58 \pm 6,10$ frente a $1,26 \pm 3,29$ de los fumadores (p: 0,047). La tendencia en el consumo de corticoides inhalados es similar con una p: 0,058

El **deterioro del FEV1** fue del 6,7% respecto al inicio en fumadores (p: 0,028), frente a la mejoría del FEV1 en 4,9% en no fumadores. Hemos de destacar que todos nuestros pacientes, fumadores y no fumadores cumplían los criterios diagnósticos de asma definidos en las guías nacionales e internacionales (clínica asmática junto con obstrucción reversible mayor a un 12% del FEV1 objetivada)

Un 47,1% de pacientes, al inicio del estudio tienen un patrón restrictivo (medición espirométrica definida por un FVC menor del 80% y un FVC/FEV1 mayor del 75%), frente al 21,4% (Figura 7) del final del seguimiento, a costa de aumentar el patrón mixto del 44,7% al 73,8%.

Figura 7.



Sexo

Respecto al sexo, en las mujeres hubo un mayor deterioro absoluto en ml del FEV1 por años de evolución (media de $0,23 \pm 0,66$) respecto al de los hombres (media de $0,003 \pm 0,05$) $p: 0,05$. El número de ingresos por años de evolución también es mayor en mujeres ($0,106 \pm 0,17$ frente a $0,04 \pm 0,07$ de los hombres) ($p: 0,020$) (Figura 34).

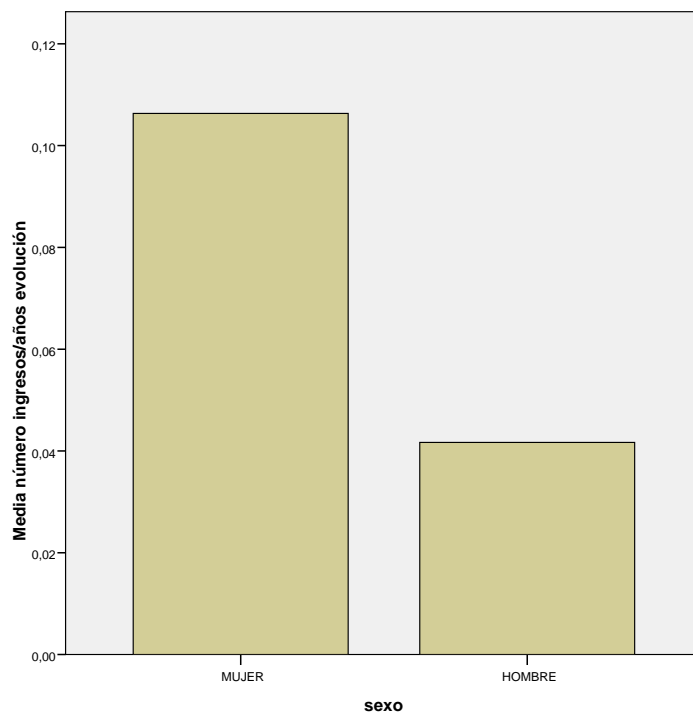
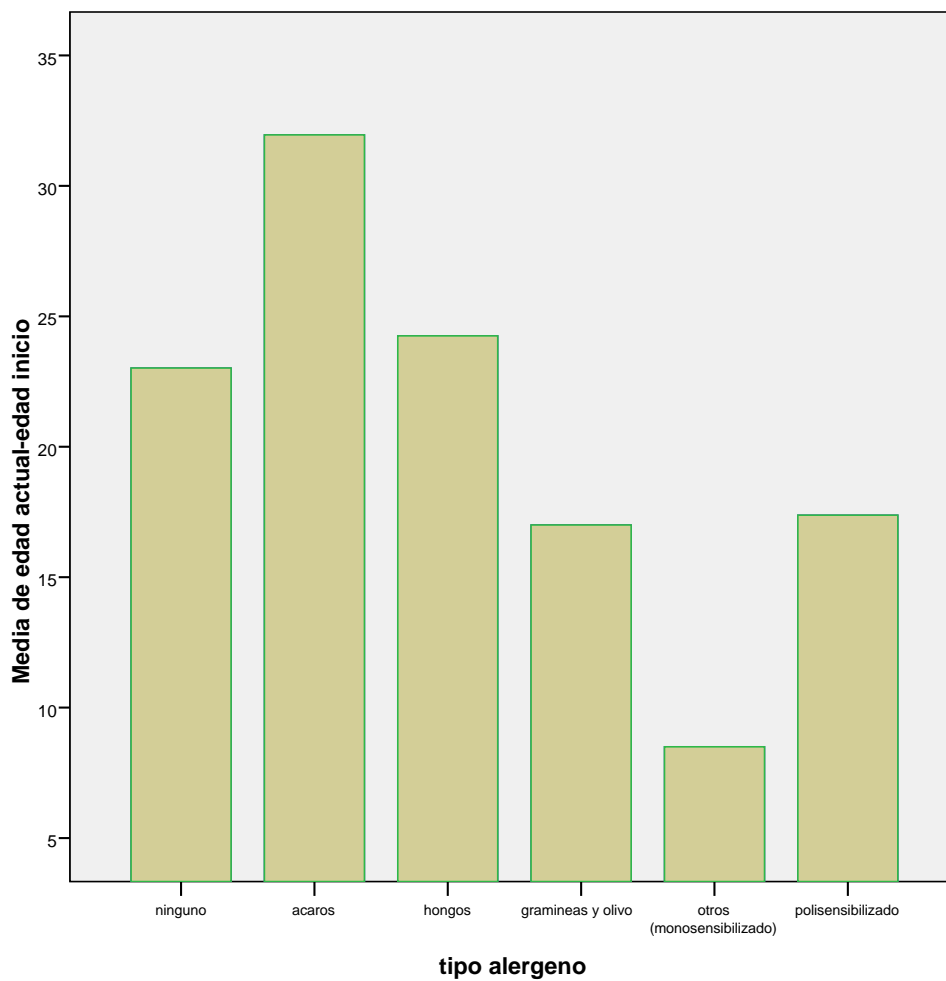


Figura 34. Ingresos en función del sexo.

Los pacientes alérgicos a ácaros tienen mayor tiempo de evolución (media de 31.95 ± 17.22 años) respecto al resto (media de 8.5 ± 5.8 años) $p: 0.07$ (Figura 35).

Figura 35.



Los pacientes **no alérgicos** han sido tratados durante más tiempo con corticoides orales ($4,47 \pm 7,18$ años frente a los alérgicos $1,6 \pm 2,6$) ($p: 0,016$) (Figura 36).

En cuanto al empeoramiento del asma al final del seguimiento respecto del inicio en función de los criterios de la guía GINA, empeoran sobretodo los pacientes no alérgicos ($p: 0,03$) y en pacientes diagnosticados de rinitis frente a los que no lo están ($p: 0,044$).

Figura 36.

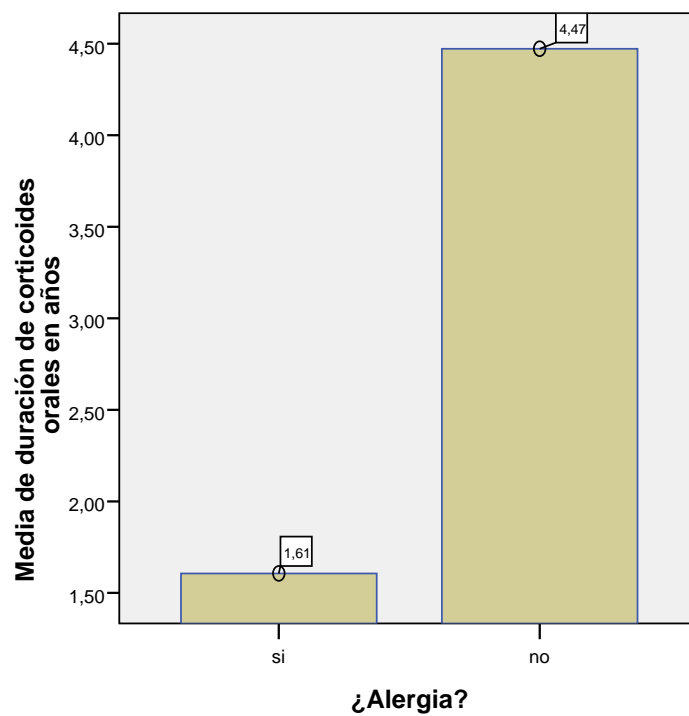


Figura 37.

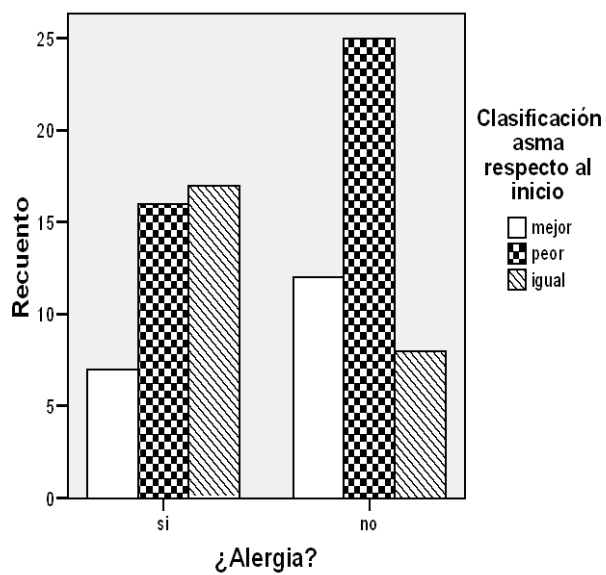
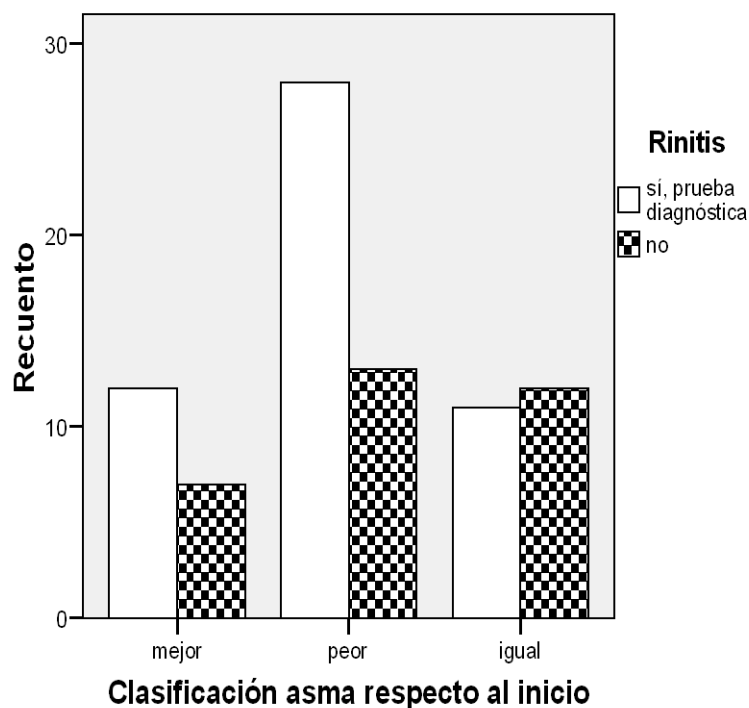


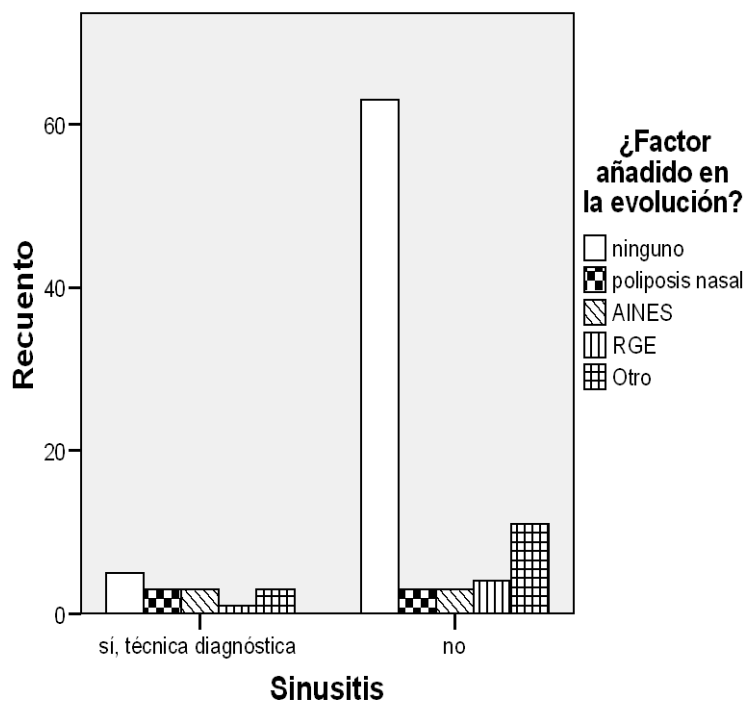
Figura 38.



Sinusitis

En este caso la significación estadística la hemos hallado entre los pacientes que no presentaron clínica de sinusitis. Estos se caracterizan por tener menor número de ingresos anuales (media de 0.058 ± 0.09 frente a 0.15 ± 0.16 de los pacientes con sinusitis) ($p: 0$). En este tipo de pacientes sin sinusitis, no se objetivó la aparición, a lo largo de la evolución, de ningún factor de comorbilidad asociado a la enfermedad asmática (58.1% $p: 0.041$) (Figura 39).

Figura 39.



Patrón espirométrico.

Los pacientes que presentan un patrón espirométrico obstructivo al comienzo del estudio coinciden significativamente ($p: 0.001$) con que son los que han precisado corticoides orales durante más años en su evolución posterior ($10,28 \pm 11,426$ años); Este tipo de patrón inicial se asocia también con una mayor pérdida de función pulmonar ($FEV1_{inicio} - FEV1_{actual} / FEV1_{inicio} \times 100$) con una media de $21\% \pm 23\%$ ($p: 0.001$). Se asocia posteriormente a lo largo del seguimiento con una mayor necesidad de ingresos anuales (media de 0.27 ± 0.35 ; $p: 0.001$). Por último estos pacientes son en los que con más frecuencia persiste un patrón obstructivo al final del seguimiento ($p: 0.039$). Se ha observado también una menor frecuencia de sinusitis en estos pacientes ($p: 0.009$).

El patrón obstructivo al final del seguimiento se asocia con menor frecuencia de sinusitis (p: 0.020) y con un mayor número de ingresos en uci, con una media de $0,06 \pm 0.10$, p: 0.001).

TIPOS DE TRATAMIENTO

Tabla 1.

	AL INICIO	AL FINAL
Uso de broncodilatadores a la semana	No precisan rescate un 30,1% Media de uso a la semana 5.78 veces	No precisan rescate un 56.7% Media de uso a la semana 3 veces
Tipo de corticoide inhalado	BUDESONIDA 43,53%	FLUTICASONA 88,46%
Dosis de corticoides inhalados/día *	ALTA (75.58%)	ALTA (85.58%)
Corticoides orales 6 meses previos	50,59%	45.19%
Tipo de broncodilatador de acción larga	NINGUNO (56,98%)	SALMETEROL (80,58%)
Uso de teofilinas	56,98%	17,31%
Uso de anticolinérgicos	16,28%	20,19%
Uso de cromoglicato sódico	9,3%	0%
Uso de nedocromil sódico	2,33%	0%
Uso de ketotifeno	NINGUNO	NINGUNO
Uso de antileucotrienos	NINGUNO	34,46%
Inmunoterapia previa	18,6%	21,15%

**Definidos en el momento del estudio según la ATS y SEPAR por: Beclometasona >1260*

microgr/día, Budesonida >1200 microgr/día y Fluticasona >880 microgr/día.

En la tabla 1 observamos claras diferencias en los tratamientos tanto al inicio como al final del seguimiento, se usan altas concentraciones de corticoides inhalados, la tendencia es a sustituir la budesonida por fluticasona. Se introduce el uso de los antileucotrienos. Disminuye el uso de determinados fármacos (teofilinas, ketotifeno, nedocromil sódico), que previamente se usaban como controladores de la enfermedad (sobre todo teofilinas), unidos a los corticoides y que actualmente se sustituyen por los broncodilatadores de larga duración. También se objetiva un menor uso de medicación de rescate por semana (broncodilatadores de acción corta).

Al observar la tabla 2 y comparar clínicamente a los pacientes al final del seguimiento respecto del principio, vemos que a pesar de mantenerse con dosis altas de corticoides y con fármacos de control en ambos casos, el uso diario de broncodilatadores de rescate disminuye considerablemente, así como el número de visitas a urgencias y el número de pacientes con gasometrías en rango de hipoxemia (PO₂ menor de 80 mmHg).

Tabla 2.

VALORACIÓN CLÍNICA

	INICIO	FINAL
Edad	46.26 años	54.37 años
Clasificación enfermedad	Refractaria 75.58 %	Refractaria 83.7%
Corticoides orales más de la mitad del año	22.09%	24.04%
Corticoides inhalados en altas dosis*	75.58%	85.58%
Uso de fármacos de control diariamente junto con corticoides inhalados	87.21%	97.12%
Precisan broncodilatadores a diario	<u>75.58%</u>	<u>36.54%</u>
Obstrucción persistente al flujo aéreo	88.24%	98.02%
Una o más visitas a urgencias/año	<u>39.53%</u>	<u>17.31%</u>
3 ó más ciclos de corticoides orales/año	43.02%	36.54%
Deterioro importante al reducir un 25% la dosis de corticoides	69.77%	86.54%
Evento de asma fatal en el pasado	4.65%	7.69%

GAB (Hipoxemia PO2 entre 60-80 mmHg)	<u>46.51%</u>	<u>22.12%</u>
--------------------------------------	----------------------	----------------------

B. ANÁLISIS COMPARATIVO DENTRO DE LA MUESTRA:

1) DETERIORO FUNCIONAL:

a) Datos generales.

Pasamos por lo tanto a hacer un análisis bivariado de los pacientes con empeoramiento funcional (FEV1 cayó $\geq 12\%$), comparado con los que no presentaron este deterioro.

Hemos podido obtener los datos en 86 pacientes con un porcentaje medio de pérdida funcional del 17.8%.

El grupo que no sufre empeoramiento funcional, es un grupo homogéneo con predominio de mujeres, y dónde no existen antecedentes de alergia, siendo en su mayoría no fumadores.

No hemos logrado la significación estadística en este estudio comparativo, pero sí podemos hablar de ciertas tendencias. En el grupo que empeora, paradójicamente son delgados (imc menor o igual a 25) (p: 0.052) y sólo un 3.8% presenta diagnóstico de HTA, frente al 18,3% de pacientes que son hipertensos en el grupo que no empeora su función pulmonar (p: 0,075) (Tabla 3).

Tabla 3.

		Deterioro funcional (caída FEV1 \geq 12% respecto al inicio):26 pacientes	No deterioro funcional:60 pacientes	Significación asintótica bilateral según pruebas de Chi-cuadrado de Pearson
IMC	\leq 25(no obesidad)	12(46.2%)	15(25%)	0.052
	>25 (obesidad)	14 (53.8%)	45(75%)	
Sexo	♀	16 (61.5%)	37(61,7%)	0.991
	♂	10(38.5%)	23(38,3%)	
Fumador activo	Si	6 (24%)	9(15.5%)	0.357
	No	19 (76%)	49(84.5%)	
HTA	Si	1 (3.8%)	11(18,3%)	0.075
	No	25 (96%)	49(81.7%)	
AF de asma	Si	6(23%)	20(33.3%)	0.342
	No	20(79.9%)	40(69.8%)	

b) Posibles factores asociados a la enfermedad.

Tabla 4.

		Deterioro funcional (caída FEV1 \geq 12% respecto al inicio):26 pacientes	No deterioro funcional: 60 pacientes	Significación asintótica bilateral según pruebas de Chi- cuadrado de Pearson
Alergia (cualquier tipo)	Si	13 (50%)		0.718
	No	13 (50%)		
Asma Ocupacional	Sí	2 (7.7%)	2(3.3%)	0.016 Esto no es significativo ya que son sólo 4 pacientes
	No	24(91.7%)	58(96.7%)	
Infección respiratoria	Si	21 (80%)	48 (80%)	0.802
	No	5 (20%)	12 (20%)	
Rinitis	Sí	16 (61%)	38 (63.3%)	0.510
	No	10 (39%)	22 (36.7%)	
Sinusitis	Sí, cierto	5(19.2%)	8 (13.3%)	0.300
	No	21 (80.8%)	49 (81.7%)	
Poliposis nasal	Si	4 (15%)	9(15%)	0.341
	No	22 (85%)	49(81.7%)	
AINES	Si	6 (22%)	8 (13.3%)	0.358
	No	20 (78%)	51 (85%)	
RGE	Si	5 (20%)	13 (21.7%)	0.436
	No	21 (80%)	47 (78.3%)	
Churg Strauss	Si	0 (0%)	3(5%)	0.246
	No	26 (100%)	57(97%)	

En cuanto a los factores asociados a la enfermedad, no hemos encontrado diferencias entre las características que definen al paciente con deterioro funcional respecto al que no lo presenta.

c) Variables de tratamiento al inicio del seguimiento.

Tabla 5

		Deterioro funcional (caída FEV1 \geq 12% respecto al inicio):26 pacientes	No deterioro funcional:60 pacientes	Significación asintótica bilateral según pruebas de Chi- cuadrado de Pearson
Número beta2 de acción corta a la semana		0.725		
Corticoides inhalados	Beclometasona	6 (23%)	12(20.3%)	0.438
	Budesonida	13 (50%)	24(40.7%)	
	Fluticasona	5 (19%)	21(35.6%)	
	Ninguno	2 (7.7%)	2 (3.4%)	
Dosis de corticoides inhalados	Alta	20 (83%)	50(86.2%)	0.293
	Media	3(12.5%)	8(13.8%)	
	Baja	1(4.2%)	0(0%)	
Corticoides orales	Si	10 (38.5%)	33(55.9%)	0.138
	No	16 (61.5%)	26 (44.1%)	
Tipo de beta2 de acción larga	Salmeterol	7 (26.9%)	21(35%)	0.577

	Formoterol	2 (7.7%)	7(11.7%)	
	Ninguno	17 (65.4%)	32(53.3%)	
Teofilinas	Si	17 (65.4%)	32 (53.3%)	0.3
	No	9 (34.6%)	28 (46.7%)	
Anticolinérgicos	Si	2 (7.7%)	12 (20%)	0.156
	No	24 (92.3%)	48 (80%)	
Cromoglicato	Si	2 (7.7%)	6(10%)	0.730
	No	24 (92.3%)	54 (90%)	
Inmunoterapia	Sí	3 (11.5%)	13 (21.7%)	0.268
	No	23 (88%)	47(78.3%)	

No objetivamos aquí ninguna diferencia significativa, no obstante parece aumentar en número, los pacientes que fueron tratados inicialmente con fluticasona y corticoides orales entre los que han mejorado funcionalmente y una ausencia de tratamiento corticoideo entre los que han empeorado.

d) **Variables de tratamiento al final del seguimiento.**

Tabla 6.

		Deterioro funcional (caída FEV1 \geq 12% respecto al inicio):26 pacientes	No deterioro funcional:60 pacientes	Significación asintótica bilateral según pruebas de Chi- cuadrado de Pearson
Número beta2 de acción corta a la semana		0.617		
Corticoides orales	Si	14(53.8%)	26(43.3%)	0.567
	No	12 (46.2%)	34(56.7%)	
Tipo de beta2 de acción larga	Salmeterol	23(92%)	45(75%)	0.171
	Formoterol	2(8%)	11(18.3%)	
	Ninguno	4(6.7%)	4(6.7%)	
Teofilinas	Si	4(15%)	12(20%)	0.613
	No	22(85%)	48(80%)	
Anticolinérgicos	Si	6(23%)	13(21.7%)	0.885
	No	20(77%)	47 (78.3%)	
Antileucotrienos	Si	12 (46.2%)	22 (36.7%)	0.409
	No	14(53.8%)	38(63.3%)	
Inmunoterapia previa	Sí	8 (30.8%)	9 (15%)	0.205
	No	18 (69.2%)	51(85%)	

En cuanto al tratamiento, tanto al inicio como al final del seguimiento, predominan las mismas variables características en ambos grupos.

Al finalizar el seguimiento, parece que en el grupo de pacientes con empeoramiento funcional predomina el tratamiento con fluticasona y salmeterol frente al grupo que no ha empeorado donde es más prevalente la indicación de budesonida y formoterol. También hay mayor número de pacientes que necesitan dosis más elevadas de corticoides sistémicos en el grupo con empeoramiento funcional.

e) **Variables relacionadas con la evolución de la enfermedad.**

Aquí sí encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.018$) en el grupo con empeoramiento funcional, en el que la clasificación de asma según las guías clínicas de GINA ha empeorado respecto al principio del seguimiento.

Tabla 7.

		Deterioro funcional (caída FEV1 \geq 12% respecto al inicio):26 pacientes	No deterioro funcional:60 pacientes	Significación asintótica bilateral según pruebas de Chi-cuadrado de Pearson
Clasificación asma respecto al inicio	Mejor	5(19.2%)	14(23.3)	0.018
	Peor	18 (69.2%)	23 (38.3)	
	Igual	3 (11.5%)	23(38.3)	
Se añadió factor asociado respecto al inicio	Si	9 (34%)	21(35%)	0.973
	No	17 (65.4%)	39(65%)	
Duración corticoides orales (años)		0.560		
Duración corticoides inhalados (años)		0.321		
Número revisiones		0.728		
Numero revisiones/años evolución		0.466		

2) DETERIORO CLÍNICO:

Si por el contrario intentamos buscar diferencias dentro de nuestra muestra, en pacientes que deterioraron su clasificación clínica presentando criterios de asma refractaria que previamente no tenían, se observan los siguientes datos:

El 47% de los pacientes que desarrollaron asma refractaria para la que no presentaban criterios previamente no tenían ningún tipo de sensibilización. De los pacientes sensibilizados que empeoran prevalecen los pacientes alérgicos a ácaros (19, 18.3%)

$p: 0,00$. El diagnóstico actual de asma refractaria se asocia también a ausencia de poliposis, (correlación de Spearman $p= 0.009$) (Figura 40), mayor tiempo de tratamiento con corticoides inhalados ($16,8\pm 12,32$ años correlación de Spearman $p: 0.018$) (Figura 41), mayor número total de atenciones en urgencias con una media de $6,51\pm 7,68$ correlación de Spearman $p: 0.024$) (Figura 42).

Figura 40.

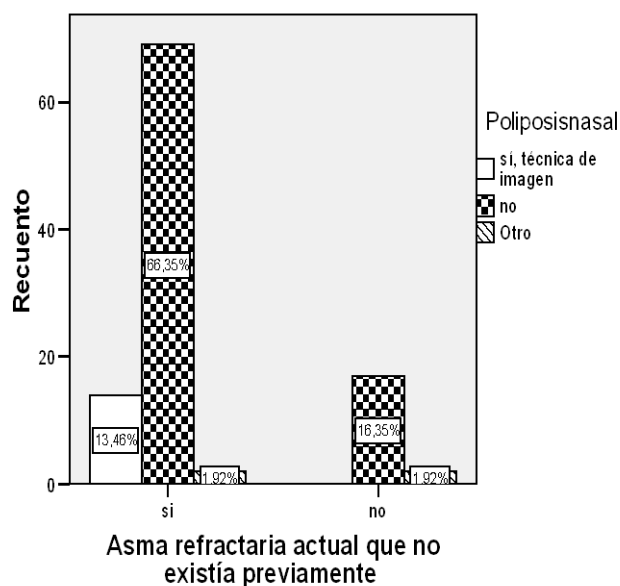


Figura 41.

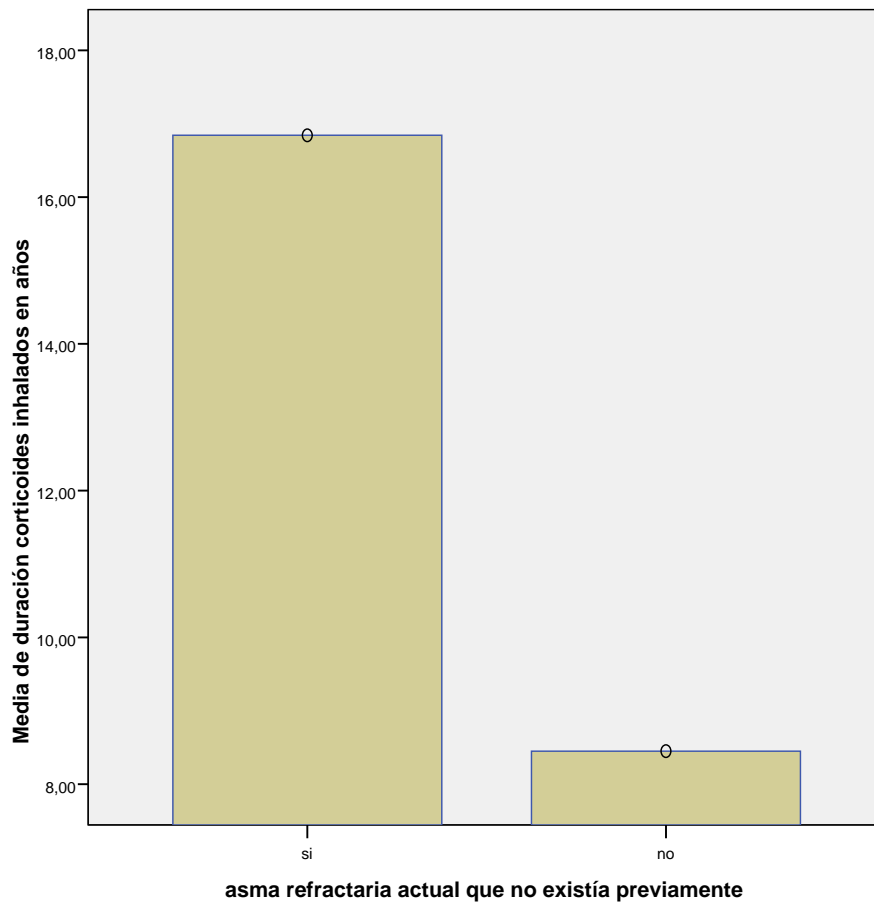
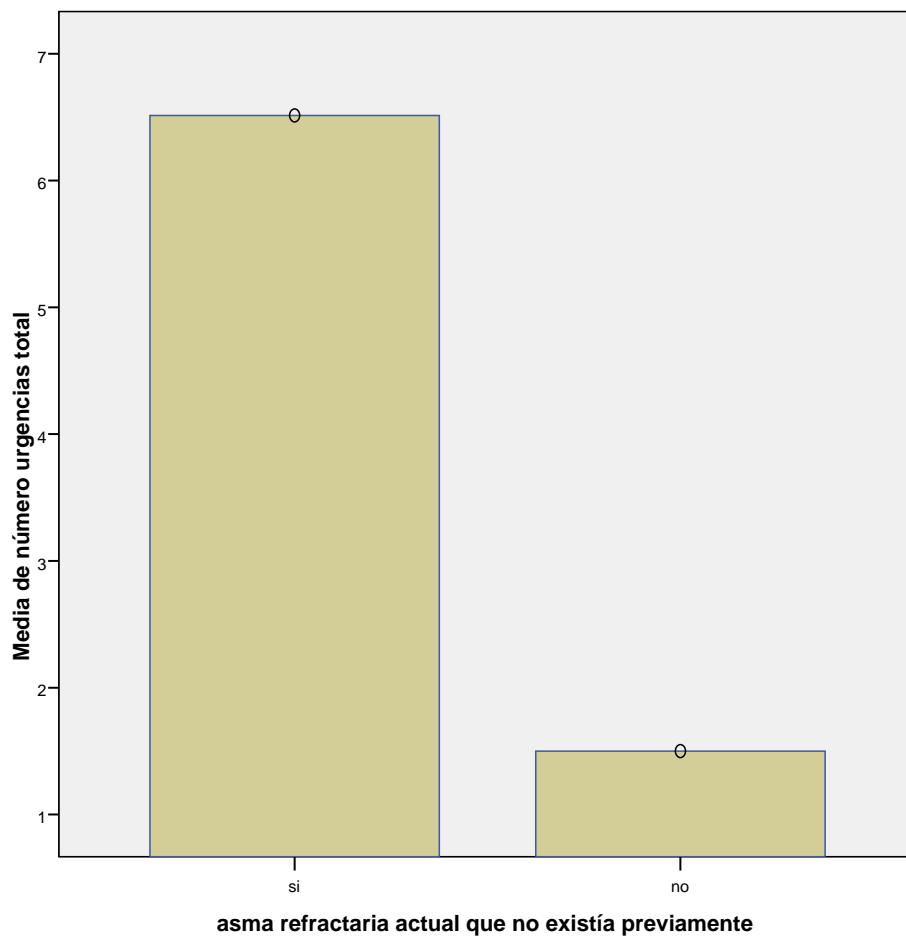


Figura 42.



Discusión.

DISCUSIÓN.

De acuerdo con la definición de la *Global Initiative for Asthma* (GINA), los pacientes que experimentan síntomas diarios, frecuentes exacerbaciones, frecuentes síntomas nocturnos, limitación de actividades físicas y limitación funcional (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1] o PEF menor del 60% del predicho o variabilidad de ambos del 30%) antes del inicio del tratamiento deberían clasificarse como asma grave persistente ^[132]. Ya en el año 2000 la *American Thoracic Society* (ATS) propuso varios criterios, aún utilizados en la actualidad, en los que se establecía la definición de asma refractaria ^[224]. Al inicio de nuestro proyecto decidimos seguir estas guías para valorar la inclusión de pacientes en nuestra muestra. Ahora bien en las últimas ediciones de GINA se ha realizado un cambio significativo en la clasificación habitual, introduciendo el concepto de buen, mal o parcial control del asma ^{[2], [225]}. La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) establece que el diagnóstico final de ACD exige tres condicionantes previos: verificar que el tratamiento antiasmático es el adecuado y se cumple correctamente, descartar otras enfermedades que se asemejan al asma y asegurar el control de los factores agravantes de la enfermedad, para lo cual hay que evaluar otras causas habitualmente ajenas a la enfermedad que conllevan una escasa respuesta terapéutica ^[3, 132]

Las principales alteraciones funcionales del asma son la obstrucción del flujo aéreo, su reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial. La espirometría es la prueba diagnóstica de primera elección. Los principales parámetros que hay que determinar en ella son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer

segundo (FEV1). Los valores de referencia deben adecuarse a la edad y etnia/raza. La obstrucción se define como “un cociente FEV1/FVC por debajo del límite inferior de los valores de referencia, que arbitrariamente se sitúa en 0,7. No obstante, este criterio puede dar lugar a una sobreestimación de la obstrucción en personas de edad avanzada. Un FEV1 reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones ^{[6],[3]}.

El objetivo del estudio fue analizar a una cohorte de 104 sujetos con asma mal controlado y describir las características de su enfermedad de forma transversal y longitudinal, e intentar establecer qué variables determinan un deterioro funcional en una muestra de pacientes con asma grave. Los criterios de inclusión fueron deliberadamente amplios para incluir y describir a todos los pacientes que acudieron a nuestras consultas durante ese periodo ^[57]

Contamos además con un grupo de pacientes asmáticos con obstrucción grave al flujo aéreo, inicialmente y dentro de éstos, un subgrupo con empeoramiento de la función pulmonar a lo largo de la evolución.

Dentro de este grupo dividimos la muestra entre aquellos pacientes que, dentro de su gravedad, evolucionaron a mejoría clínica o hacia empeoramiento (siempre en base a la clasificación que expone GINA ^[2] de enfermedad).

Hemos de tener claro, que no existen límites precisos sobre los conceptos de “asma severa”, “asma refractaria”, “asma de difícil control”, “asma grave”. Es difícil establecer una definición exacta de este tipo de pacientes y la comparación entre los diferentes estudios realizados se hace imposible al establecer distintos grupos control. Sabemos que no es una sola enfermedad sino un síndrome, que incluye diferentes entidades nosológicas.

Los clásicos binomios de asma/EPOC o asma extrínseca/intrínseca no presentan límites tan

claros como se pensaba hasta ahora. Nosotros hemos usado inicialmente un parámetro objetivo como es la obstrucción grave (considerada como FEV1 menor o igual a 60%) reversible, para establecer esta definición. Y dentro de esta muestra ya hemos establecido distintos grupos en función de los criterios de asma refractaria definidos por la ATS, y los criterios de severidad establecidos por la GINA.

Nuestro proyecto fue un estudio retrospectivo y observacional con todos los sesgos que ello conlleva. Pero quisimos hacer una amplia comparación con los estudios prospectivos más recientes llevados a cabo sobre el mismo tema. Así entre otros, hemos comparado nuestros resultados con:

- *The Epidemiology and Natural History of Asthma and Treatment Regimens (TENOR)*

Se incluyeron 4,923 pacientes: 73% adultos (mayores de 18 años de edad) ,10% adolescentes (de 13 a 17 años) y 16% niños (6 a 12 años).Es un estudio prospectivo y multicéntrico, de tres años de seguimiento en pacientes estadounidenses con asma grave o difícil de tratar y definida por el médico como la necesidad de múltiples medicamentos, exacerbaciones frecuentes o graves.^[226]

- El estudio *Severe Asthma Research Program of the National Heart, Lung and Blood Institute (SARP)*^[4] propone una definición funcional del asma grave. Surgió como respuesta a un taller de asma grave por el *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)* de Estados Unidos en el año 2000. El objetivo fue identificar y caracterizar a un grupo de pacientes con asma grave. Se utilizó la definición de la *American Thoracic Society (ATS)* sobre asma resistente. Los pacientes que no cumplieron con los criterios establecidos se incluyeron en el grupo de control. Se incluyeron 204 individuos con asma grave, 70 con asma moderada y 164 con asma
-

leve.^[226]

- *European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA)*. En Europa, 12 centros clínicos especializados formaron la ENFUMOSA, con la finalidad de entender los mecanismos del asma grave. Fue un estudio transversal, multicéntrico y comparativo. Se incluyeron 321 pacientes: 163 con asma grave y 158 con asma leve a moderada.^[226]
- *En España, el grupo de De Miguel Díez publicó en 2008 un estudio para evaluar los factores asociados al asma persistente en nuestro país*. Se evaluó el grado de control de 6824 pacientes con asma persistente, mediante el Asthma Control Questionnaire (ACQ) controlados en atención primaria.

A. Estudio descriptivo

En el estudio descriptivo no se han encontrado antecedentes personales de interés relacionados con la enfermedad, de carácter alérgico ni no alérgico.

Sexo: mujeres

Se observa que la mayoría de los pacientes son mujeres (63,5%), de mediana edad (media de 45,81 años), con un posible nivel cultural bajo, ya que un 41,3% son amas de casa y con tendencia al sobrepeso. De los 104 pacientes de nuestra muestra, tienen un IMC mayor o igual de 25, 69 pacientes (66,3%) y de éstos tenemos a 42 mujeres (63,6% de todas las mujeres). Los varones suponen 26 del total, un 68.46 % de todos los hombres de nuestra

muestra son obesos (IMC mayor o igual de 25). El IMC medio de la muestra en total es de 26.55, pero si nos fijamos en las 42 mujeres con obesidad, en ellas el IMC medio es de 29.23, frente al 27,94 de los 26 hombres obesos que tenemos.

Se objetiva un empeoramiento de la enfermedad en mujeres. En nuestra muestra, a lo largo de la evolución de estos pacientes, se objetiva un mayor número de ingresos por años de evolución de la enfermedad (p: 0.020) junto con un mayor descenso en mililitros del FEV1 respecto al descenso descrito en hombres (p: 0.05). No hemos encontrado análisis objetivo como éste, basado en el FEV1 en estudios publicados previamente.

Se demuestra así que las mujeres de nuestra muestra presentan asma más severa que los hombres.

Estos datos coinciden con lo demostrado en múltiples estudios europeos (estudio ENFUMOSA ^[1], estudio TENOR ^[5], grupo De Miguel Díez^[225] etc), donde son las mujeres, las que más frecuentemente presentan un peor control de los síntomas asmáticos. Estos hallazgos no se han reproducido en estudios realizados en EEUU.

La relación se ha visto clara, pero la explicación no tanto, no se han demostrado claras anomalías genéticas específicas relacionadas con el sexo femenino ^{[1], [5]} aunque sí parece que se asocian con la menstruación, los cambios hormonales y la obesidad, que según FJ Álvarez es más prevalente en las mujeres ^[227].

El asma grave en la infancia es más prevalente en el sexo masculino y en el femenino desde el comienzo de la adolescencia hasta la edad adulta. Esto se demostró tanto en los estudios ENFUMOSA^[1] y TENOR ^[5] como en otros tantos realizados en nuestro país, en los que el número de ingresos por crisis asmáticas era mayor en niños en la infancia y en mujeres adultas ^[1, 10, 225, 228] (datos concordantes con el aumento de ingresos en las mujeres de nuestra muestra). Por otra parte hay estudios que observan que para un mismo grado de

obstrucción, comparado con los hombres, las mujeres presentaban un mayor número de síntomas ^[1, 228]

Es importante destacar que en el estudio ENFUMOSA^[1, 229], hubo predominio del género femenino en el grupo de asma grave (4.4:1) con índice de masa corporal más alto y la falta de atopia ^[226].

La conexión entre obesidad y sexo femenino es controvertida porque no existen datos concretos.

En el estudio de cohorte de Tucson, Castro-Rodríguez y cols. observaron que la prevalencia de asma aumentaba entre las niñas obesas con menarquia temprana (antes de los 11 años de edad) que entre las que la tuvieron en edades posteriores. Según ellos una posible explicación a esto se debería a los estrógenos, ya que en la obesidad existe un aumento de la enzima aromatasa, localizada en tejido adiposo y que se encarga de convertir los andrógenos en estrógenos, los cuales tienen una acción broncoconstrictora y se asocian con la menarquia precoz y con un retraso en la pubertad en varones. Más tarde, en un estudio en adultos realizado en Francia, Varraso y cols. confirmaron este hallazgo, ya que observaron que la asociación entre obesidad y asma fue más evidente entre las mujeres con menarquia temprana. Se ha descrito asimismo que el uso de estrógenos exógenos es un factor de riesgo para una mayor incidencia de asma en mujeres. El mecanismo por el cual los estrógenos conducen a un incremento de la respuesta en la vía aérea en el asma aún se desconoce, pero no es infrecuente en la práctica clínica ver casos de mujeres con asma grave y refractaria asociada con una obesidad mórbida, y curiosamente el sexo femenino por lo general se asocia también a mayor gravedad de obstrucción fija de los flujos aéreos o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, se desconoce si la resistencia a corticoides inhalados en los casos de asma grave está relacionada con los efectos metabólicos del asma,

con el incremento de la inflamación o con efectos estrogénicos. Recientemente Guerra y cols, en la cohorte de Tucson, han comunicado que tanto el sobrepeso/obesidad a los 11 años de edad como la menarquia temprana fueron factores de riesgo para la persistencia de sibilancias después de la pubertad ^[228, 230-232].

Se han descrito cambios relacionados con el ciclo menstrual en mujeres sanas que podrían verse amplificados en las mujeres asmáticas y tener relación con episodios de obstrucción del flujo aéreo, con variaciones en el flujo aéreo y la difusión pulmonar que presentan un nivel pico durante la menstruación para posteriormente disminuir hasta el nivel más bajo al inicio de la fase lútea.

Por último, según el estudio de Graham Barr, los factores ambientales pueden modificar la asociación de las variantes de la secuencia de ADN de los receptores adrenérgicos beta 2 y del asma del adulto.

La mayoría de los estudios hasta la fecha sugieren que el alelo Gly16 se asocia con síntomas más severos de asma, con más síntomas nocturnos, un aumento en la frecuencia de asma córtico dependiente, peor respuesta al tratamiento y un aumento de la atopia. Por el contrario se ha demostrado un efecto de protección del alelo Glu27 en niños pero no en el resto de la población. En las mujeres sedentarias o con un IMC más alto y con este alelo se ha visto que eran más propensas a tener asma. Es decir, existe una asociación negativa entre Gln27 y el IMC en mujeres sedentarias. Esta asociación se ha demostrado en mujeres pero no en hombres sedentarios ^[233, 234]

IMC: obesidad

En los últimos años, la prevalencia de obesidad y asma se han incrementado

ostensiblemente, lo que ha llevado a postular que ambas entidades pudiesen estar relacionadas ^[235]. En el momento actual se estima que 250 millones de adultos son obesos y muchos más presentan sobrepeso. Los datos de 1999 del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) indicaban que aproximadamente el 61% de los adultos americanos tienen sobrepeso u obesidad (NIH 2001). Estimaciones similares en U.K. encuentran que la prevalencia de la obesidad está entre el 15-20% en hombres y entre el 17-25% en mujeres (OMS 2000). La prevalencia de la obesidad (IMC ≥ 30) en la población española entre 25 y 60 años es del 14.5% (13.5% en hombre y 15.4% en mujeres) (Documento SEEDO 2000). En otros países europeos oscila entre el 10-25% (International Obesity Task Force).

En España, el estudio SEEDO'97 la sobrecarga ponderal global (IMC ≥ 25) se encuentra en el 58,9% en los varones y el 46,8% en las mujeres.

A pesar de que en nuestro caso se ha realizado un estudio retrospectivo con el importante número de sesgos que asumimos que ello conlleva, nuestros datos coinciden en cierta medida con estudios prospectivos publicados recientemente ^[225, 227].

El IMC medio de nuestra muestra es de 26,55 y en el estudio español de J. De Miguel Díez ^[225] donde estudia pacientes con asma persistente según la ACQ, tuvo un IMC medio de 27. En los últimos años más de 20 estudios epidemiológicos, tanto en adultos como en niños, han confirmado la existencia de esta conexión entre la obesidad y la incidencia/prevalencia del asma, principalmente en el sexo femenino e independiente de la dieta, la actividad física o la condición alérgica ^[227, 228, 230, 236]. Esta influencia de la obesidad ocurre principalmente con el asma y con la hiperreactividad bronquial, pero no con otras enfermedades. La obesidad en sí misma incrementa los síntomas asmáticos y el IMC puede estar directamente relacionado con la gravedad del asma ^[227, 228, 230, 237, 238]. Estudios recientes demuestran que

los obesos presentan un peor control de la enfermedad a pesar del tratamiento correcto, por lo que podría tratarse de un fenotipo diferente con menor respuesta al tratamiento o una enfermedad más grave [239]. En nuestro país se ha observado que los asmáticos con sobrepeso u obesidad sufren de un mayor número de exacerbaciones graves que requieren ingreso hospitalario comparado con asmáticos con un IMC normal o bajo. El aumento de ingresos en este tipo de pacientes puede deberse a diferencias en la percepción de la disnea o, como otros estudios demuestran, a una mayor gravedad del asma en los pacientes obesos o a una peor respuesta al tratamiento corticoideo [228]. También hay comunicaciones y ensayos clínicos que demuestran que la pérdida de peso mejora los síntomas del asma [10, 174, 228, 230, 235, 236]

Sin embargo, la explicación para esta relación es muy compleja y existen muchas teorías [236] y se han postulado al menos 5 posibles mecanismos biológicos [235] :

1. *Efectos directos sobre la mecánica respiratoria funcional.* La obesidad produce una disminución del volumen corriente y de la capacidad residual funcional. Por otra parte también se asocia con una relajación del esfínter gastroesofágico, con lo que se produce un reflujo del ácido del esófago hacia la tráquea. El contacto directo del ácido gástrico con la vía aérea origina broncoconstricción debido a la microaspiración o al reflejo vagal que se produce [230, 235].
 2. *Cambios en la respuesta inmunológica e inflamatoria.* Cada vez hay más evidencias de que la obesidad es un estado "proinflamatorio". Los estudios iniciales demostraron que existe una asociación entre obesidad y diversos marcadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), las interleucinas (IL), como la IL-6, la IL-1 β , y la proteína C reactiva. El tejido adiposo está formado por dos partes, el marrón y el blanco. Este último se encuentra a nivel subcutáneo y
-

visceral. Desde el punto de vista inmunitario-inflamatorio es el tejido adiposo blanco el que desempeña el papel principal. Adipocitos y macrófagos son células que cobran relevancia por ser productoras de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La leptina, de efecto proinflamatorio, y la adiponectina, antiinflamatoria, y la resistina son adipoquinas secretadas por los adipocitos. La leptina cumple una importante función en la estimulación de la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α por el adipocito. Promueve asimismo la respuesta inmunitaria del tipo Th1 con una mayor secreción de proteínas como el interferón gamma (IFN- γ). La concentración circulante de leptina se ha relacionado positivamente con la grasa corporal, en adultos las concentraciones altas de leptina circulante se asociaron con un déficit de la función pulmonar. El factor de necrosis tumoral alfa es producido por macrófagos y tendría una acción proinflamatoria. El tejido adiposo blanco produce también otras citoquinas con efectos sobre el tracto respiratorio. Hasta la fecha no se puede afirmar que el asma de los obesos sea consecuencia de estos mecanismos inmunes ^[10, 235] .

3. *Activación de genes comunes.* Se han identificado regiones específicas del genoma humano que están relacionadas tanto con el asma como con la obesidad, como, por ejemplo, los cromosomas 5q, 6, 11q13 y 12q ^[235] .
 4. *Influencia hormonal y de sexo.* Como hemos comentado previamente la enzima aromatasa, responsable de convertir andrógenos en estrógenos, se encuentra presente en el tejido adiposo. En general, en la obesidad se incrementa la producción de los estrógenos, los cuales se asocian con una menarquia precoz en las mujeres y con un retraso de la pubertad en los varones ^[228, 230, 235] .
 5. *Influencia de la dieta, de la actividad física y de la "programación fetal".* La dieta y
-

la actividad física son 2 factores que influyen en la obesidad y al parecer también en el asma. Se ha descrito que una variedad de factores dietéticos tienen relación con la prevalencia del asma en adultos y niños. Por ejemplo, los antioxidantes (vitaminas C y E), el caroteno, la riboflavina y la piridoxina pueden tener un efecto importante aumentando la función inmunológica, reduciendo los síntomas del asma/eccema y mejorando la función pulmonar. No se sabe si la composición de la dieta materna durante la gestación puede influir en el desarrollo de obesidad en el hijo, pero es interesante señalar que tanto el peso bajo al nacer como el alto presentaron mayor riesgo de asma.

Como ya hemos apuntado la obesidad se ha relacionado directamente con la presencia de comorbilidades como el SAOS, o el RGE ^[235, 240], pero nosotros no hemos hallado ninguna relación significativa respecto a estos parámetros, a pesar de haberlos estudiado.

En cuanto al resto de resultados obtenidos en nuestra muestra, de forma significativa parece que los pacientes no alérgicos son más obesos (p: 0,008). Esto podría significar que en los pacientes no alérgicos, la obesidad podría influir en el desarrollo del asma severa

De hecho los pacientes obesos son de mayor edad al inicio del estudio (p: 0). Este dato nos podría indicar que han desarrollado la enfermedad más rápidamente que el resto de pacientes, que empezaron a edad más temprana y han desarrollado un deterioro funcional respiratorio de forma más rápida. Podríamos plantearnos, según estos datos, que la obesidad es un factor de riesgo para desarrollar un deterioro más rápido de la función pulmonar sin otros parámetros alérgicos que pudieran influir.

Tabaco

Desde hace más de dos décadas, en múltiples estudios se ha demostrado que el tabaquismo (activo o pasivo), impacta de forma adversa en el control del asma [226]. Fumar se asocia con una reducción de las probabilidades del control completo del asma, utilización más frecuente de recursos sanitarios y descenso acelerado de la función pulmonar. Los asmáticos fumadores responden peor al tratamiento con esteroides por una disminución de la sensibilidad, una mayor inflamación no eosinofílica, reducción de la actividad histona desacetilasa o deterioro de la función del receptor esteroideo [131, 227]. El humo del tabaco es uno de los factores de riesgo de asma mal controlada más importante, y se ha comprobado que los niños cuyos padres fuman tienen síntomas más graves [131]. De hecho en una reciente revisión realizada en 2010 sobre asma y tabaco se sacan las siguientes conclusiones: 1) fumar es más prevalente entre individuos asmáticos; 2) es un factor de riesgo para desarrollar asma; 3) se asocia con un deterioro del control del asma y un aumento del riesgo de mortalidad, ataques de asma y exacerbaciones; 4) dejar de fumar se asocia con mejoría de la función pulmonar y de los síntomas asmáticos [241].

Sin embargo según los estudios publicados hasta ahora la prevalencia de tabaquismo entre pacientes asmáticos varía de 15 a 25% [226].

La prevalencia del uso de tabaco entre los diferentes grupos de asma leve, moderada o severa en el estudio SARP^[4] fue similar, con una prevalencia del 12 al 18% [201]. En nuestra muestra coinciden los datos con los estudios publicados ya que presentamos como fumadores activos un 18,27%, siendo el grupo de exfumadores de un 13,46%. También en el grupo de pacientes del Dr. De Miguel, comentado previamente, el porcentaje que ellos observan de paciente no fumadores supera levemente en más de la mitad a los pacientes que reconocen ser no fumadores (52,4%) [225].

Todos estos datos nos llevan a pensar que deben ser otros, y no sólo el tabaco, dada su baja prevalencia, los factores influyentes en el desarrollo del asma severa o refractaria a tratamiento que estudiamos aquí. Ahora bien, poco sabemos sobre estos pacientes y su pasado, desconocemos su exposición pasiva al humo del tabaco, ni durante la infancia o durante su periodo de gestación. Hay muchas evidencias que asocian el tabaquismo paterno con la prevalencia de asma o enfermedad respiratoria en escolares. Entre los niños con asma establecida, el tabaquismo paterno se asocia con enfermedad más severa. Por otra parte se sabe que los niños de madres fumadoras durante el embarazo tienen más riesgo de desarrollar asma u otras enfermedades respiratorias. El tabaquismo materno incrementa el riesgo de asma en el niño hasta un 37% a los 6 años de edad y hasta un 13% después [9].

Vía aérea inferior: Infecciones respiratorias

En los datos hallados en la historia clínica, de forma global, un 77,9% de los pacientes presenta frecuentes episodios anuales de infecciones respiratorias con afectación de vías respiratorias bajas. No se especifica el número anual. También en el estudio SARP^[4], se objetivó un aumento de infecciones respiratorias (63%) en el grupo de asma severa ^[201, 242]. Se ha visto que la detección de rinovirus seis meses después de una exacerbación y la evidencia de infecciones de rinovirus en la infancia es un fuerte predictor de sibilancias persistentes que sugieren que los virus respiratorios pueden también ser un importante origen y persistencia del asma. Ciertas bacterias se asocian también con exacerbaciones asmáticas, especialmente las Chlamydias y Mycoplasma. La presencia de estos microorganismos en el esputo y en la biopsia pulmonar se asocia con la severidad de la enfermedad y una pobre respuesta clínica. A este respecto la fuerte asociación hallada entre

el número de CD8+ de la vía aérea que es una importante línea de defensa contra las infecciones y la disminución de la función pulmonar tiene un interés particular ^[10].

Al asociar este dato con el resto de parámetros, vemos que significativamente se asocia un mayor número de infecciones respiratorias anuales con la obesidad p: 0.031 y con aquellos pacientes fumadores (p: 0.008). Podríamos interpretar estos datos con otros ya publicados en múltiples estudios, en los que los pacientes fumadores presentan un mayor número de infecciones respiratorias. Dato que también se repite en pacientes obesos. Se han logrado importantes avances hacia la comprensión de la biología del tejido adiposo a través del estudio de adipocitoquinas y cómo se puede vincular la obesidad con el sistema inmunológico y las enfermedades inflamatorias crónicas. Los estudios realizados en animales de laboratorio han demostrado que la respuesta inflamatoria iniciada en el pulmón puede inducir la producción de leptina, IL-6 y otros mediadores pro-inflamatorios del tejido adiposo. Además, el papel de la adiponectina como un inhibidor de la inflamación pulmonar está emergiendo. Adipocitoquinas, otros reactantes de fase aguda, y los lípidos elaborados por el tejido adiposo también pueden regular la respuesta inflamatoria en el contexto de una enfermedad pulmonar en los obesos. Mientras que la obesidad es cada vez más conocido como un factor significativo que contribuye a la patogénesis del asma, se sabe mucho menos sobre el impacto del aumento de la adiposidad en la respuesta inmunitaria en los pulmones durante las infecciones respiratorias, la exposición a la contaminación del aire, y la obstrucción de vías respiratorias asociadas con la bronquitis crónica ^[243].

En cuanto al tabaco, se sabe que tiene importantes efectos adversos locales y sistémicos en el sistema inmunológico, el tracto respiratorio y la piel y tejidos blandos. Los fumadores tienen un mayor riesgo de enfermedad neumocócica invasiva, neumonía, periodontitis,

infecciones quirúrgicas, la tuberculosis, la gripe y la enfermedad meningocócica. Los resultados de varios estudios indican que los fumadores con periodontitis o la tuberculosis sufren una enfermedad más grave. Los datos sobre el impacto del tabaquismo sobre la sepsis y la neumonía son controvertidos y limitados, y los resultados sobre los estudios de la mayoría de las infecciones en los fumadores son escasos. Abundantes datos indican que los niños expuestos al humo de tabaco ambiental sufren de infecciones más graves ^[244].

Vía aérea superior: Rinitis- Sinusitis- Poliposis nasal.

El diagnóstico de la rinitis es clínico. Al igual que en el asma, la inflamación juega un papel importante en la rinitis y en la poliposis nasal. La prevalencia de rinitis alérgica es elevada y ha sido evaluada en numerosos estudios. En un estudio europeo en el que participaron 6 países, entre ellos España ^[245], la prevalencia de rinitis en Europa fue del 22,7%, existiendo diferencias entre países. El 75-80% de pacientes con asma presenta rinitis estacional o perenne, y el 7-15% tiene poliposis nasal. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la rinitis y el asma coexisten frecuentemente, por lo que existe una asociación entre ambas enfermedades. Esta relación se ha encontrado asociada tanto a rinitis alérgica como a la rinitis no alérgica, lo que indica que la interrelación entre ambas enfermedades ocurre independientemente de la presencia o no de atopia. El 30% de los pacientes con rinitis padecen o padecerán asma. En dos estudios realizados en España en 2008 se ha encontrado una prevalencia de rinitis en asmáticos del 71% ^[246] y del 89,5% respectivamente. Parece que padecer rinitis agrava la enfermedad asmática y aumenta el consumo de recursos sanitarios. Con frecuencia la rinitis precede a la aparición del asma. Por este motivo, la presencia de rinitis se considera un factor de riesgo para padecer asma. La coexistencia de

rinitis crónica, poliposis nasal y sinusitis, así como la intensidad de la rinitis influyen en la gravedad del asma ^[9]. El tratamiento óptimo de la rinitis puede mejorar los síntomas del asma. Se ha descrito que el tratamiento de la rinitis con corticoides nasales puede mejorar la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial con una menor frecuencia de visitas a urgencias y de ingresos hospitalarios por exacerbaciones de asma ²⁷⁷. Sin embargo, una revisión Cochrane de 2003, encontró que los datos no alcanzaban la significación estadística, por lo que se precisan más estudios para reforzar esta hipótesis ^{173, [9, 132]}.

No obstante parece razonable tratar la rinitis alérgica por ella misma, y si se obtienen el beneficio adicional de una disminución de la gravedad del asma, mucho mejor. El concepto de “unidad de la vía aérea” desarrollado por el grupo ARIA de la OMS ha llamado la atención sobre la importancia del tratamiento integral del tracto respiratorio en cuanto al manejo del asma ^[10].

Nuestro grupo también se caracteriza por un aumento global de síntomas de rinitis (61.5%). Estos datos coinciden con los publicados recientemente en el ARIA ¹⁷³ en el que se establece una estrecha asociación entre rinitis y asma, como hemos comentado en líneas previas. Los pacientes con asma y rinitis concomitante eran en general más jóvenes que los que sólo tenían asma y presentaban un asma menos grave. Los autores de este estudio no detectaron diferencias en cuanto al sexo y el hábito tabáquico, ni significación estadística entre comorbilidad y el número de exacerbaciones en el último mes. Los asmáticos con rinitis concomitante que recibieron tratamiento para ésta presentaron una función pulmonar mejor que los que no lo recibieron y aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, en el análisis multivariante esta mejoría del FEV1 se hizo prácticamente significativa con independencia de la gravedad del asma, el sexo, la edad y el hábito de fumar ^[246].

En nuestra serie sólo un 14,4% se confirma el diagnóstico de sinusitis, ligeramente menor que en otros grupos donde se llega a un 22%. Podemos decir con cierta seguridad y significancia estadística, que los pacientes que no presentaron clínica de sinusitis son aquéllos que precisaron de un menor número de ingresos anuales respecto al grupo con diagnóstico de sinusitis ($p: 0$). Por lo que sí podríamos afirmar que los pacientes sin esta complicación se encontraban clínicamente mejor.

La poliposis nasal puede presentarse asociada al asma y a la rinitis, sobre todo en pacientes con más de 40 años de edad, con hipersensibilidad a la aspirina y pruebas cutáneas de alergia negativas. La presencia de pólipos nasales en adultos con rinitis nos obliga a valorar la coexistencia de asma, hecho que puede ocurrir hasta en el 70% de estos pacientes. La incidencia de poliposis nasal en pacientes asmáticos se estima entre el 7 y el 15%. En nuestro estudio la frecuencia es de 13,5%, sin necesidad de estar asociada a triada ASA necesariamente. Vemos de nuevo la coincidencia con estudios publicados en la literatura. En las series descritas, la presencia de intolerancia al ácido acetil-salicílico, presente en el 10% de los pacientes asmáticos, puede llegar a afectar al 40% de los pacientes que presenten además poliposis nasal (ASA triada) ^[9].

En nuestro grupo, de forma significativa, los pacientes con poliposis nasal son aquellos en los que se objetivó un mayor número de ingresos en la unidad de cuidados intensivos por años de evolución ($p: 0$). Podríamos considerar la poliposis nasal como un factor agravante de la enfermedad asmática. Dato que sí se asocia también en otros estudios como el SARP ^[4] y el TENOR como factor de riesgo de severas exacerbaciones ^[114, 242].

La poliposis, en nuestro estudio se asocia además con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad (media de 21,5 \pm 13,3 años; $p: 0,016$), respecto a los pacientes que no presentan esta patología asociada al asma.

No hemos encontrado ninguna relación significativa entre la existencia de intolerancia a AINES y la gravedad de la enfermedad como han hallado otros grupos previamente. En el estudio SARP, por ejemplo, la sensibilidad a la aspirina se considera con mayor frecuencia en la enfermedad severa ^[201].

Alérgenos

La exposición repetida a agentes alérgicos en individuos sensibles incrementa la reactividad bronquial, disminuye la afinidad de los receptores de los glucocorticoides y puede, por tanto, incrementar la vulnerabilidad a los ataques de asma y reducir la respuesta a los esteroides ^[131]. Probablemente sea el factor ambiental de mayor riesgo. El momento de la vida en que se produce la exposición alérgica así como la dosis a la que se ha estado expuesto pueden ser importantes ^[9]. Puede darse a cualquier edad aunque es más común su inicio en la infancia precoz ^[227]. La atopia no es necesariamente la causa del asma ^[9].

Pero sí se sabe que los alérgenos pueden jugar un papel similar en otras patologías como la rinitis o el eczema y es probable que exista un origen común entre patologías de base atópica de manera que el ambiente que rodea al individuo determine que aparezca una, otra o ambas entidades nosológicas ^[9].

Los factores ambientales que se han asociado con la gravedad del asma han sido la exposición continua a alérgenos como los ácaros, la alternaria y la cucaracha ^[132, 247]. Aunque las medidas de control de ácaros no parecen tener un gran impacto sobre la evolución de los niños con asma, la importancia de los hongos en las viviendas se ha puesto de manifiesto en varios estudios ^[131].

Las características del asma no alérgica, como se ha visto en muchos estudios, es el inicio

en la edad adulta, con mayor nivel de gravedad y el predominio en mujeres ^[227].

Por ejemplo en el estudio de ENFUMOSA el análisis de los marcadores de atopia mostró relación inversa con la gravedad de la enfermedad ^[1, 226]. En el estudio SARP pocos pacientes con asma grave tuvieron pruebas cutáneas positivas y en el resto de grupos con asma leve, moderada o severa, el número de pacientes con pruebas positivas fue similar en los tres grupos, por lo que no consideraron este parámetro como un factor de riesgo de enfermedad severa ^[201, 226, 242].

Más de la mitad de nuestros pacientes (60,6%) carecían de antecedentes personales de atopia, y sólo un 49% tenían pruebas cutáneas positivas frente a alguno de los alérgenos testados y los principales sensibilizantes son los ácaros (21,2%). Coinciden como vemos nuestros datos con los publicados previamente.

Se confirma con significación estadística que la sensibilización a *Alternaria* afecta principalmente a jóvenes (18 ± 7 años) y con un IMC menor (p: 0,02 y 0,045 respectivamente). La sensibilización a *Alternaria* debería tenerse muy en cuenta ya que este fenotipo de asma se ha asociado con un aumento del riesgo de episodios de asma casi fatal. Como ya hemos dicho con anterioridad, en nuestro grupo coincide la obesidad con la ausencia de sensibilización alérgica. No hemos hallado estudios sobre la relación del IMC y la sensibilización a hongos.

Patrón espirométrico

Otro dato importante a destacar es que sólo un 4,85% de los pacientes en el momento de la inclusión tienen un patrón obstructivo puro en la espirometría, la mayoría presentan un patrón mixto 73,79%; debemos tener en cuenta que en el momento de la inclusión, el

criterio principal es el de tener una obstrucción grave, por lo que probablemente ya exista un remodelamiento en la vía aérea por el tiempo de evolución de la enfermedad, que en todos es, como mínimo, mayor de un año. También se ha asociado con asma grave y con episodios de asma casi fatal a la pérdida de retracción elástica pulmonar. Esta pérdida es mayor con la edad, duración del asma, gravedad de la obstrucción y bajo FEV1. Gelb y cols. concluyeron que la reducción persistente del FEV1 (< 79% teórico) o un FEV1/FVC < 75% y la pérdida de retracción elástica con hiperinsuflación a capacidad pulmonar total (TLC) constituían un factor de riesgo para asma casi fatal [247].

En el estudio ENFUMOSA [1], respecto a los pacientes que tenían asma grave, el FEV1 y la relación de FVC (FVC/FEV1) basal fueron más bajas, la capacidad vital significativamente reducida y el volumen residual elevado [226]. El estudio SARP ha demostrado que el asma de inicio tardío demuestra un mayor deterioro del FVC, para un mismo nivel de FEV1/FVC a pesar de la corta duración de la enfermedad. Esto sugiere, para ellos un remodelamiento o inflamación incontrolada de la parte distal del pulmón [242]. La reducción en el FVC podría ser debida no sólo a un reflejo del atrapamiento aéreo en el contexto de un déficit obstructivo, sino también puede deberse a una restricción fisiológica del pulmón asociado con la obesidad [21], que de hecho es bastante común en este grupo de pacientes.

Los mecanismos patológicos que determinan el asma de difícil control no están aclarados en su totalidad. Habitualmente se ha descrito el remodelado de la vía aérea con engrosamiento de la membrana basal, hipertrofia del músculo liso e hiperplasia glandular, así como inflamación del bronquiolo terminal [132].

Las investigaciones realizadas en los últimos 20 años han comprobado la importancia de los mecanismos alérgicos, por la intervención prominente de un subgrupo de células T (Th2) que producen citocinas y quimiocinas implicadas en la regulación de la

inmunoglobulina E y la maduración, reclutamiento, imprimación y activación de los mastocitos, basófilos y eosinófilos. No obstante, en el asma más grave, comúnmente el perfil inflamatorio se modifica y hay mayor compromiso de los neutrófilos y signos de destrucción tisular y remodelación de la vía aérea [10, 226].

Muchos de los estudios sobre asma grave crónica han identificado un grado de obstrucción fijo del flujo de la vía aérea como una característica distintiva. Sin embargo, dicen los autores, que existe un subgrupo de asma grave con vías aéreas altamente inestables y una hiperreactividad bronquial importante. Estos pacientes tienen mayor riesgo de broncoconstricción grave inesperada, lo cual puede ser catastrófico. Es posible que la remodelación de las vías aéreas sea un mecanismo de protección para protegerlas de la broncoconstricción repetida [10, 226].

A destacar como dato muy llamativo, es que ese pequeño porcentaje de pacientes que presenta patrón obstructivo desde el inicio y lo mantiene hasta el final del estudio, son los que han evolucionado peor, porque han necesitado durante más tiempo corticoides orales y mayor número de ingresos anuales (p 0.001 en ambos). No hemos encontrado estudios que justifiquen estos resultados.

Tiempo de evolución de la enfermedad y edad de inicio.

La media de los años de seguimiento en nuestras consultas de estos pacientes desde que se les realizó la primera visita es de 11.53 años, de nuevo, no difiere en exceso del estudio realizado por J. De Miguel Díez y colaboradores en 2008 [225], en los que sus pacientes presentaron una media de 12.9 ± 10.3 años desde el diagnóstico de asma.

De entre todos los pacientes, sensibilizados y no, son los pacientes alérgicos a ácaros los

que presentan un mayor tiempo de evolución de la enfermedad (media de 31.95 ± 17.22 años; $p: 0.07$). Como sabemos predominan los pacientes no alérgicos en nuestra muestra, y de los que están sensibilizados, son los ácaros los principales agentes sensibilizantes. Podríamos afirmar aquí que el asma alérgica evoluciona de forma más lenta hacia el deterioro funcional que en pacientes no alérgicos. Resultados similares podríamos sacar del estudio SARP dado que en su grupo se confirma la mayor sensibilidad alérgica en el asma de inicio temprano, junto con una mayor duración de la enfermedad hasta llegar asma severa, también objetivan que la función pulmonar fue menor en el asma de comienzo tardío a pesar de la corta duración de la enfermedad ^[201].

Al observar la edad de inicio de la enfermedad de nuestros pacientes, vemos que hay dos picos fundamentales, como en diversas muestras descritas anteriormente ^[227], un grupo de menos de 20 años y otro de los 30-40 años.

Tratamiento de rescate: broncodilatadores de acción corta.

En cuanto al uso de medicación de rescate, respecto al grupo de De Miguel, en nuestro caso la media reconocida por los pacientes de uso de broncodilatadores de rescate a diario es menor, sólo un 36,5% en el momento de la inclusión frente al 52.3% de este grupo. Este dato nos llama mucho la atención, ya que nuestra muestra se refiere a pacientes con diagnóstico de asma severa con un FEV1 menor o igual al 60% del que les corresponde, mientras que el grupo de De Miguel, estudian pacientes con asma persistente, sin las características de severidad descritos en el nuestro. Deberían, “al hallarse más graves” y con un deterioro funcional mayor, precisar más broncodilatación de rescate. Esto nos hace detenernos un momento a reflexionar, ¿están peor tratados los pacientes del grupo de De

Miguel?, pero el deterioro funcional es algo objetivo en nuestra muestra. Nos replanteamos de nuevo que el control de la enfermedad asmática no siempre está relacionado con el deterioro funcional. Este es uno de los múltiples parámetros a tener en cuenta a la hora de definir el buen o mal control de la enfermedad de los pacientes asmáticos. A veces pacientes asmáticos con un FEV1 normal, presentan mal control de la enfermedad y viceversa.

Debemos tener en cuenta también otros parámetros, que hasta ahora, pocos estudios han analizado; como son la relación de la ansiedad o la alexitimia con la disnea funcional (DF) y su impacto en calidad de vida y control del asma. En un reciente estudio de 264 pacientes asmáticos frente a 111 controles se plantean ya estas cuestiones. Demuestran la relación estrecha entre ansiedad, alexitimia y DF en asmáticos, así como importantes repercusiones que tiene la DF sobre el control y calidad de vida del asmático ^[248]. La alexitimia es un rasgo que se caracteriza por tener reducida la capacidad para identificar correctamente los síntomas corporales asociados a las emociones. La presencia de alexitimia puede influir en la capacidad de los pacientes para interpretar la gravedad de sus síntomas, lo que dificulta la detección de los signos de alarma del empeoramiento de la enfermedad, lo cual a su vez motiva que la exacerbación progrese y lleve al paciente con mayor frecuencia a situaciones graves que necesitan atención hospitalaria. De hecho, ha sido publicado recientemente el primer artículo que correlaciona el mal control del asma medida con el ACT con puntuación alta para alexitimia, aunque el número de asmáticos evaluados fue pequeño (25 pacientes) para extraer conclusiones definitivas ²⁶⁴

Podemos plantearnos que nuestro grupo de pacientes al ser asmáticos severos, precisan menos uso de broncodilatadores de rescate por la presencia de esta citada hipopercepción de su disnea habitual. No obstante esto no son más que conjeturas porque hemos de tener

	INICIO	FINAL
Edad	46.26 años	54.37 años
Clasificación enfermedad	Refractaria 75.58 %	Refractaria 83.7%
Corticoides orales más de la mitad del año	22.09%	24.04%
Corticoides inhalados en altas dosis*	75.58%	85.58%
Uso de fármacos de control diariamente junto con corticoides inhalados	87.21%	97.12%
Precisan broncodilatadores a diario	<u>75.58%</u>	<u>36.54%</u>
Obstrucción persistente al flujo aéreo	88.24%	98.02%
Una o más visitas a urgencias/año	<u>39.53%</u>	<u>17.31%</u>
3 ó más ciclos de corticoides orales/año	43.02%	36.54%
Deterioro importante al reducir un 25% la dosis de corticoides	69.77%	86.54%
Evento de asma fatal en el pasado	4.65%	7.69%
GAB (Hipoxemia PO2 entre 60-80 mmHg)	<u>46.51%</u>	<u>22.12%</u>

en cuenta también que al ser el nuestro un estudio retrospectivo y basado en datos clínicos, es muy alta la posibilidad de sesgos en este tipo de series clínicas, en los que los pacientes tienen que decir un número aproximado semanal del uso de este tipo de medicación broncodilatadora.

Tratamiento farmacológico de base.

Un punto importante a destacar es la evolución hacia el tratamiento con corticoides más potentes (fluticasona frente a budesonida) junto con el progresivo aumento en el uso de broncodilatadores de larga duración, que dejaron a un lado otros fármacos usados en pacientes asmáticos, pero que se han ido desechando bien por precisar un difícil y estrecho control, como puede ser la teofilina, o por no obtener resultados óptimos.

Si analizamos la tabla II, donde se hace una valoración clínica comparando el inicio con el momento de la inclusión de los pacientes, al final del seguimiento, vemos que al principio un 75,58% de los pacientes precisan broncodilatadores de rescate a diario, las visitas a urgencias son del 39,53% frente al 17,31% al final del seguimiento y la hipoxemia medida por gasometría se da también en casi la mitad de los pacientes al principio (46,51%) frente al 22,12% del final. En conjunto parece que los pacientes mejoran clínicamente ¿podría influir el cambio de tratamiento? ¿ el tipo de corticoide? ¿ o el hecho de añadir un broncodilatador de vida media larga junto al tratamiento de corticoides? Es muy probable que esta sea una de las razones por las que existe un grupo que mejora, ya que al acudir a nuestras consultas no presentaban un correcto tratamiento. Hoy en día se sabe que una prescripción inadecuada o un mal cumplimiento del tratamiento pueden conducir a una agudización grave del asma e incluso a la muerte en algunos pacientes. Situación que

supone además un enorme gasto económico, sobre todo si finalmente los pacientes son hospitalizados ^[36].

Para afirmar que los pacientes no alérgicos presentan un asma más grave, se objetiva significativamente que son ellos los que han sido tratados durante más tiempo con corticoides orales con una media de $4,47 \pm 7,18$ años. De nuevo estos datos coinciden con estudios previos ^[88].

Al ser historias con datos muy antiguos en su mayoría, realizadas por distintos profesionales, y al recoger información retrospectiva, no hemos hallado ningún dato objetivo sobre el cumplimiento de los pacientes durante el seguimiento, por lo que es un dato a tener en cuenta en la evolución de la enfermedad y un importante sesgo que asumimos que conlleva nuestro estudio.

B. Estudio comparativo entre dos grupos de pacientes en función del deterioro funcional a lo largo de la evolución de la enfermedad.

En el seguimiento de los pacientes, hay un pequeño subgrupo que muestra un deterioro de función pulmonar respecto al inicio, a pesar de realizar un tratamiento similar al resto, de acuerdo a las normativas terapéuticas vigentes.

En el estudio bivariado no se logró detectar ninguna diferencia entre los pacientes en los que caía el FEV1 y los que no, salvo la edad de inicio de la enfermedad. Se objetiva que los pacientes que empeoraron (edad media de 33 años) tenían una edad media menor a su llegada a nuestras consultas que los que no han empeorado (edad media de 47 años). Los pacientes con inicio tardío de la enfermedad presentaron una disminución del FEV1 similar a los pacientes adultos que comenzaron con síntomas en la infancia, a pesar de que

llevaban menos años de duración ^[153]. Este resultado apoya la idea de que la aparición tardía del asma se asocia con una disminución de la función pulmonar más rápida. ^[249]

Conclusiones.

CONCLUSIONES.

1. El análisis evolutivo de la función respiratoria y severidad mostró un mayor deterioro funcional en un periodo más corto de tiempo y un mayor número de ingresos en mujeres con asma con obstrucción severa al flujo aéreo. El asma es más grave en mujeres.
2. La obesidad puede considerarse un factor de riesgo independiente en el asma grave. La pérdida de función pulmonar es más rápida en estos pacientes sin relacionarse con ningún tipo de sensibilización alérgica.
3. En nuestra muestra de pacientes con asma grave predominan los pacientes no fumadores. Deben ser otros, y no sólo el tabaco, dada su baja prevalencia, los factores influyentes en el desarrollo del asma severa o refractaria
4. Las infecciones respiratorias se dan con mayor frecuencia en pacientes asmáticos severos y, dentro de este grupo, en mayor medida en los pacientes fumadores y obesos.
5. Un peor control del asma se asocia a la presencia concomitante de rinitis y sinusitis, de tal forma que se objetivo un menor número de ingresos en pacientes asmáticos sin sinusitis.
6. En los pacientes con asma grave, la presencia de poliposis nasal se asocia a un mayor número de ingresos en unidades de cuidados intensivos.

7. La sensibilización a ácaros es el principal factor etiológico identificado en los pacientes con asma alérgica con obstrucción severa del flujo aéreo en nuestra área geográfica.
8. La sensibilización a *Alternaria* debería tenerse muy en cuenta, al asociarse con un aumento del riesgo de episodios de asma casi fatal. Se asocia principalmente a pacientes jóvenes y delgados (IMC menor).

Bibliografía.

BIBLIOGRAFÍA.

1. *The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. . Eur Respir J 2003. 22(3): p. 470-477.*
2. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. . <http://www.ginasthma.com>, Revisión 2006.*
3. *Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). . www.gemasma.com, 2009.*
4. *Wenzel SE, B.W., Lessons from the Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol, 2007. 119: p. 14-21.*
5. *Dolan CM, F.K., Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, Wiss S, Zheng B, Johnson C, Wenzel S, Design and baseline characteristics of The Epidemiology and Natural history of asthma: Outcomes and treatment Regimens (TENOR)study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2004. 92: p. 32-39.*
6. *Wenzel SE, F.J., Irvin CG, Peters SP, Spector S, Szfler SJ, Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma:current understanding, recommendations and unanswered questions. Am J Respir Crit Care Med 2000. 162: p. 2341-2351.*
7. *Auerbach I, S.C., Godfrey S. , Total population survey of the frequency and severity of asthma in 17 year old boys in an urban area in Israel. Thorax 1993. 48: p. 139-141.*
8. *Liam G Heaney, D.S.R., Severe asthma treatment:need for characterising patients. Lancet 2005. 365: p. 974-76.*
9. *Neumosur, S., Samfyc, Documento de consenso sobre asma bronquial en Andalucía. Revista Española de Patología Torácica, 2009. 21 (4): p. 201-235.*
10. *Stephen T Holgate, R.P., The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. Lancet, 2006. 368: p. 780-93.*
11. *British Thoracic Society, B.P.S., Research Unit of Royal College of Physicians of London, Kings Fund Centre, National Asthma Campaign, The British Guidelines on Asthma Management: 1995 Review and Position Statement. Thorax, 1997. 52: p. S1-S21.*

-
12. Barnes PJ, W.A., *Difficult asthma. Eur Respir J* 1998. 12: p. 1209–1218.
 13. Heaney LG, C.E., Kelly C, et al, *Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. Thorax*, 2003. 58: p. 561–66.
 14. Robinson DS, C.D., Durham SR, for the Asthma and Allergy Research Group of the National Heart and Lung Institute, *Systematic assessment of dif.cult-to-treat asthma. Eur Respir J* 2003. 22: p. 478–83.
 15. Ayres JG, M.J., Barnes PJ, *Brittle asthma. Thorax*, 1998. 53: p. 315–321.
 16. A.Pelález Hernández, I.J.D.G., 2007.
 17. Pacheco-galván., A., *Asma refractaria. La polémica interminable. Arch Bronconeumol*, 2006. 42(4): p. 157-9.
 18. Chan MT, L.D., Szeffler SJ, Spahn JD, *Difficult-to-control asthma:clinical characteristics of steroid-insensitive asthma. J Allergy ClinImmunol* 1998. 101: p. 594–601.
 19. Chung KF, G.P., Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes N, Barnes P, Bel E, Burney P, Chanez P, Connett B, et al. , *Difficult/therapy-resistant asthma:the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. . Eur Respir J* 1999. 13: p. 1198-1208.
 20. Diette GB, K.J., Wolfenden LL, Skinner EA, Steinwachs DM, Wu AW., *Relationship of physician estimate of underlying asthma severity to asthma outcomes. Ann Allergy Asthma Immunol* 2004. 93: p. 546-52.
 21. Miller MK, J.C., Miller DP, Deniz Y, Bleecker ER, Wenzel SE, for the TENOR Study Group. , *Severity assessment in asthma: an evolving concept. J Allergy Clin Immunol* 2005. 116: p. 990-5.
 22. More Wc, P.S., *Severe asthma:an overview. J Alergy Clin Immunol* 2006. 117: p. 487-94.
 23. Toug SC, H.P., Tuff M. Green FH, Mitchell I, Butt JC, *Features that distinguish those who die from asthma from community controls with asthma. J Asthma* 1998(35): p. 657-65.
 24. Bel HE, S.A., Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al., , *Diagnóstico y definición de asma refractaria grave: consenso internacionall de la Iniciativa de Medicina Innovadora (IMI). Thorax*, 2011. 66(10): p. 910-917.
 25. Colice, G., *Categorizing asthma severity: an overview of national guidelines. Clin Med Resp*, 2004. 2: p. 155-63.
-

-
26. *Bacharier LB, S.R., Mauger D, White D, Lemanske RF, Sorkness CA. , Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use and lung function. Am J Respir Crit Care Med 2004. 170: p. 426-32.*
 27. *Teeter JG, B.E., Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. . Chest, 1998. 113: p. 272-277.*
 28. *Boulet LP, P.R., O'Byrne P, Becker A. , Evaluation of asthma control by physicians and patients: comparison with current guidelines. Can Respir J 2002. 9: p. 417-23.*
 29. *Wolfenden LL, D.G., Krishnan JA, Skinner EA, Steinwachs DM, Wu AW., Lower physician estimate of underlying asthma severity leads to undertreatment. . Arch Intern Med 2003. 163: p. 231-6.*
 30. *Jacinto Ramos González, Asma de control difícil, refractaria, resistente al tratamiento... Medicina respiratoria, 2011. 4(1): p. 7-18.*
 31. *M. García-Salmones Martín*, C.M.M., A. López Viñac, C. Cisneros Serrano e y J.J. Jareño Esteban, Grupo de Asma de Neumomadrid Asma de control difícil: factores predisponentes y factores agravantes. Revista de Patología Respiratoria, 2011. 14(1): p. 26-32.*
 32. *Cockcroft DW, S.V., Asthma control versus asthma severity. J Allergy Clin Immunol 1996. 98: p. 1016–1018.*
 33. *Bousquet J, M.E., Cruz AA et al,, Definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. . J Alergy Clin Immunol, 2010. 126: p. 926-38.*
 34. *Committee, S.A.W.G.o.t.S.A., J Investing Allergol Clin Immunol, 2012. 22(7): p. 460-475.*
 35. *Burr ML, B.B., King S, Vaughan-Williams E, Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years Arch Dis Child. , 1989. Oct;64(10): p. 1452-6.*
 36. *Ferran Morell, T.G., Xavier Muñoz, Judith Garcia-Aymerich, Jaume Ferrer, M-j Cruz. , Rate and Characteristics of Asthma Exacerbations: The ASMAB I Study. Arch Bronconeumol, 2008. 44(6): p. 303-11.*
 37. <http://isaac.auckland.ac.nz/>. [cited.
 38. *Blanc PD, T.L., How much ault asthma can be atributed to occupational factors. Am J. Med 1999. 107: p. 508-7.*
-

-
39. *Monso E, M.r.F., Izquierdo J, Roca J, Masia N, Rossell A, Occupational asthma in the community: risk factors in a Western Mediterrans population. Arch envioran Health 1998. 53 p. 93-8*
 40. *Bousquet J, B.P., Godard P, Daures JP, The public health implications of asthma. Plublic Health Reviews. . Bulletin of the World Health Organization, July 2005. 83(7): p. 548-54.*
 41. *Mannino DM, H.D., Akinbami LJ, Moorman JE, Gwynn C, Redd SC. , Surveillance for asthma: United States, 1980-1999. MMWR Surveill Summ 2002. 51: p. 1-13.*
 42. *Trends in asthma morbidity and mortality. American Lung Association. [cited; May 2005:[Epidemiology & Statistics Unit, Research and Program Services,]. Available from: <http://www.lungusa.org>. Accessed December 1, 2005.*
 43. *National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel. Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Washington DC,U.S. Government Printing Office*
ed., 1997. NIH- NHLBI Publication. No. 97-4051.
 44. *National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics. J Allergy Clin Immunol 2002. 110: p. S141-219.*
 45. *Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. 1995: p. 95-3659.*
 46. *De Miguel Díez, J., Farmacoeconomía en el asma y en la EPOC. Arch Bronconeumol. Vol. 41(5). 2005. 239-41.*
 47. *Godard P, C.P., Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G, Costs of asthma are correlated with severity. Eur Respir J 2002. 19: p. 61-7.*
 48. *Antonicelli L, B.C., Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, et al,, Asthma severity and medical resource utilization. Eur Respir J 2004. 23: p. 723-9.*
 49. *Cisternas MG, B.P., Yen IH, Katz PP, Earnest G, Eisner MD, et al, A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma. J Allergy Clin Immunol 2003. 111: p. 1212-8.*
 50. *Serra-Batles J, P.V., Morejón E, Comella A, Brugues J., Cost of asthma according to the degree of severity. Eur Respir J, 1998. 12: p. 1322-6.*
-

-
51. *Murray CJ., Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. Bulletin of the World Health Organization, 1994. 72: p. 429-45.*
 52. *Jean Bousquet, P.G., Jean-Pierre Daures, The public health implications of asthma. Public Health Reviews. . Bulletin of the World Health Organization, July 2005: p. 83(7).*
 53. *Kolbe J, F.W., VamosM, Garrett J, Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in adults: psychological factors. Thorax 2002. 57: p. 317-322.*
 54. *Thomas M, M.R., Freeman E, Foy C, Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. BMJ 2001. 322: p. 1098-100.*
 55. *Thomas PS, G.D., Barnes PJ, Pseudo-steroid resistant asthma. Thorax 1999. 54: p. 352-56.*
 56. *Custovic A, S.A., Chapman MD, Woodcock A, Allergen avoidance in the treatment of asthma and atopic disorders. Thorax 1998. 53: p. 63-72.*
 57. *Woodcock A, F.L., Matthews E, et al, Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. N Engl J Med, 2003. 349: p. 225-36.*
 58. *McGeehan M, B.R., The mechanisms of aspirin-intolerant asthma and its management. Curr Allergy Asthma Rep, 2002. 2: p. 117-25.*
 59. *Lama, P., Systemic adverse effects of beta-adrenergic blockers: an evidence-based assessment. Am J Ophthalmol, 2002. 134: p. 749-60.*
 60. *Coughlan JL, G.P., Henry RL, Medical treatment for reflux or esophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review. Thorax 2001. 56: p. 198-204.*
 61. *MS, A.m., The pathology of asthma with especial reference to changes in the bronchial mucosa. J Clin Pathol 1960. 13: p. 27-32.*
 62. *Aburuz S, M.J., Millership J, Gamble J, Heaney LG, Relationship between adherence to prescribed regimens and asthma control in patients with dif.cult asthma. Thorax 2002. 57 (suppl III): p. iii89.*
 63. *Mohan G, H.B., Badminton RM, et al, A con.dential enquiry into deaths caused by asthma in an English health region: implications for general practice. Br J Gen Pract, 1996. 46: p. 529-32.*
-

-
64. Sandford Aj, C.T., Zhu S, Wier TD, Bai TR, Sinelli JJ, Fitzgerald JM, Behbehani NA, Tan WC, Pare PD, Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 2000. 106: p. 135-140.
 65. Rosa-Rosa L, Z.N., Bernstein JA, Rothenberg ME, Khurana Hershey GK, The R576 IL-4 receptor alpha allele correlates with asthma severity. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. 104: p. 1008-1014.
 66. Pulleyn LJ, N.R., Adcock IM, Barnes PJ, TGFbeta1 allele association with asthma severity. *Hum Genet*, 2001. 109: p. 623-627.
 67. Szalai C, K.G., Nagy A, Bojszko A, Krikovszky D, Szabo T, Falus, Polymorphism in the gene regulatory region of MCP-1 is associated with asthma susceptibility and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2001. 108: p. 375-381.
 68. Jongepier H, B.H., Dijkstra A, Howard TD, Vonk JM, Koppelman GH, Zheng SL, Meyers DA, Bleecker ER, Postma DS, Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy*, 2004. 34: p. 357-360.
 69. Israel E, C.V., Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, Fagan JK, Fahy JV, Fish J, et al, Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet*, 2004. 364: p. 1505-1512.
 70. Drysdale CM, M.D., Stack CB, Stephens JC, Judson RS, Nandabalan K, Arnold K, Ruano G, Liggett SB, Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000. 97: p. 10483-10488.
 71. Sears M, B.B., Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD, Relationship between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and apparently normal children. *N Engl J Med*, 1991. 325: p. 1067-1071.
 72. Burrows B, B.R., Cline MG, Knudson RJ, Lebowitz MD, Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest* 1991. 100: p. 935-942.
 73. Halonen M, S.D., Wright AL, Taussig LM, Martinez FD, Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997. 155: p. 1356-1361.
 74. Aquillace SP, S.R., Rakes G, Couture N, Lawrence A, Merriam S, Zhang J, Platts-Mills TAE, Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for asthma among adolescents living in central Virginia: multiple regression analysis of a population-based study. *Respir Crit Care Med*, 1997. 156: p. 1760-1764.
-

-
75. *Litonjua AA, S.D., Weiss ST, O'Connor GT, Long AA, Ohman JL Jr, Sensitization to cat allergen is associated with asthma in older men and predicts new-onset airway hyperresponsiveness: the normative aging study. Am J Respir Crit Care Med 1997. 156: p. 23-27.*
 76. *Squillace SP, S.R., Rakes G, Couture N, Lawrence A, Merriam S, Zhang J, Platts-Mills AE, Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for asthma among adolescents living in central Virginia: multiple regression analysis of a population-based study. Am J Respir Crit Care Med, 1997. 156: p. 1760-1764.*
 77. *Rosenstreich DL, E.P., Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gerge, P, Mitchell H, McNiff-Mortimer K, Lynn H, Ownby D, et al., The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. N Engl JMed 1997, 1997. 336: p. 1356-1363.*
 78. *Laitinen T, R.M., Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA, Importance of genetic factors in adolescent asthma: a population-based twin study. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 157: p. 1073-1078.*
 79. *Duffy DL, M.C., Martin NG, Genetic and environmental risk factors for asthma: a cotwin-control study. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 157: p. 840-845.*
 80. *Burchard EG, S.E., Rosenwasser LJ, Borish L, Yandava C, Pillari A, Weiss ST, Hasday J, Lilly CM, Ford JG, Drazen JM, Association between a sequence variant in the IL-4 gene promoter and FEV1 in asthma. Am J Respir Crit Care Med, 1999. 160: p. 919-922.*
 81. *Neukirch C, H.C., Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F, Is sensitization to Alternaria alternata a risk factor for severe asthma? A population-based study. J Allergy Clin Immunol 1999. 103: p. 709-711.*
 82. *Targonski PV, P.V., Ramekrishnan V, Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. Allergy Clin Immunol, 1995. 95: p. 955-961.*
 83. *Platts-Mills TAE, T.E., Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR, Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. Lancet 1982. 2: p. 675-678.*
 84. *Ten Brinke A, v.D.J., Sterk PJ, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel Eh, Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. J Allergy Clin Immunol, 2001. 107(449-454).*
 85. *Kraft M, C.G., Henson JE, Watson H, Williamson J, Marmion BP, Gaydos CA, Martin RJ, Detection of mycoplasma pneumonia in the airways of adults with chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998. 158: p. 998-1001.*
-

-
86. *Wenzel SE, G.R., Lehr MV, Simoes EA, Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globulin. Am J Med 2002. 112: p. 627-633.*
 87. *Nicholson KG, K.J., Ireland DC, Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. Br Med J, 1993. 307: p. 982-986.*
 88. *Johnston SL, P.P., Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DA, Holgate ST, Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. Br Med J, 1995. 310: p. 1225-1229.*
 89. *Busse, W., Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. J Allergy Clin Immunol, 1990. 85: p. 671-683.*
 90. *Folkerts G, B.W., Nijkamp FP, Sorkness R, Gern JE, Virusinduced airway hyperresponsiveness and asthma. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 157: p. 1708-1720.*
 91. *Calhoun WJ, D.E., Schwartz LB, Busse WW, A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflammation after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. J Clin Invest 1994. 94: p. 220-2208.*
 92. *Cho SH, S.J., Choi DC, Yoon HJ, Cho YJ, Min KU, Lee GK, Seo JW, Kim YY, Pathological changes according to the severity of asthma. Clin Exp Allergy 1996. 26: p. 1210-1219.*
 93. *Schwarze J, H.E., Bradley KL, Takeda K, Gelfand EW, Respiratory syncytial virus infection results in airway hyperresponsiveness and enhanced airway sensitization to allergen. J Clin Invest 1997. 99: p. 226-233.*
 94. *Peebles RS Jr, S.J., Johnson JE, Mitchell DB, Graham BS, Respiratory syncytial virus infection prolongs methacholine-induced airway hyperresponsiveness in ovalbumin-sensitized mice. J Med Virol 1999. 57: p. 186-192.*
 95. *Chan-Yeung M, M.J.-L., Occupational asthma. N Engl J Med, 1995. 333: p. 107-112.*
 96. *Isenberg SA, L.P., Hochron S, The effects of suggestion and emotional arousal on pulmonary function in asthma: a review and a hypothesis regarding vagal mediation. . Psychosom Med, 1992. 54: p. 192-216.*
 97. *Busse WW, K.-G.J., Coe C, Martin RJ, Weiss ST, Parker SR, NHLBI workshop summary: stress and asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995. 151: p. 249-252.*
 98. *Lange P, P.J., Vestbo J, Schnohr P, Jensen G, A 15-year followup study of ventilatory function in adults with asthma. N Engl J Med 1998. 339: p. 1194–1200.*
-

-
99. *Siroux V, P.I., Oryszczyn MP, LeMoual N, Kauffmann F, Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Eur Respir J, 2000. 15: p. 470-477.*
 100. *Turner MO, N.K., Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM, Risk factors for near-fatal asthma: a case-control study in hospitalized patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 157: p. 1804-1809.*
 101. *Chaudhuri R, L.E., McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC, Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003. 168: p. 1308-1311.*
 102. *Hanrahan JP, T.I., Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H, Weiss ST, Spitzer FE, The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. Am Rev Respir Dis, 1992. 145: p. 1129-1135.*
 103. *Martinez FD, W.A., Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995. 332: p. 133-138.*
 104. *Weiss ST, T.I., Speizer FE, Rosner B, Persistent wheeze: its relation to respiratory illness, cigarette smoking, and level of pulmonary function in a population sample of children. Am Rev Respir Dis, 1980. 122: p. 697-707.*
 105. *Martinez FD, C.M., Burrows B, Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. Pediatrics 1992. 89: p. 21-26.*
 106. *Lewis S, R.D., Bynner J, Butler N, Britton J, Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. Eur Respir J 1995. 8: p. 349-356.*
 107. *Doull IJM, H.S., Asthma: early predisposing factors. Br Med Bull, 1997. 53: p. 71-80.*
 108. *Taylor B, W.J., Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life. Arch Dis Child, 1987. 62: p. 786-791.*
 109. *Jin C, R.A., Effects of passive smoking on respiratory illness from birth to age eighteen months, in Shanghai, People's Republic of China. J Pediatr 1993. 123: p. 553-558.*
 110. *Von Mutius E, M.F., Fritsch C, Nicolai T, Roll G, Thiemann H-H., Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. Am J Respir Crit Care Med 1994. 149: p. 358-364.*
 111. *Ten Brinke A, G.D., Schmidt JT, De Bruine FT, van Buchem MA, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH, Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol 2002. 109: p. 621-626.*
-

-
112. *Shiner RJ, N.A., Chung KF, Geddes DM, Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. Lancet, 1990. 336: p. 137-140.*
 113. *Alexander AG, B.N., Kay AB, Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. Lancet 1992. 339: p. 324-328.*
 114. *A. Ten Brinke, P.J.S., A.A.M.Masclée, P. Spinhoven, J.T. Schmidt, A.H.Zwinderman, K.F.Rabe and E.H. Bel., Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. Eur Respir J 2005. 26: p. 812-818.*
 115. *Wareham NJ, H.B., Jenkins PF, Nicholls J, Stableforth DE, A district confidential enquiry into deaths due to asthma. Thorax, 1993. 48: p. 1117-1120.*
 116. *Kikuchi Y, O.S., Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, Takishima T, Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. N Engl J Med, 1994. 330: p. 1329-1334.*
 117. *Q Zhang, F.Q., LF Zhou, GZ Wei, GF Jin, JL Bai, KS Yin, Polymorphisms in TLR4 and Asthma Severity. J Investig Allergol Clin Immunol, 2011. 21(5): p. 370-377.*
 118. *Barreiro E, G.J., Sanjuas C, Marcos R, Broquetas J, Milic-Emili J, Dyspnoea at rest and at the end of different exercises in patients with near-fatal asthma. Eur Respir J, 2004. 24: p. 219-225.*
 119. *In't Veen JCCM, S.H., Ravensberg AJJ, Hiemstra PS, Sterk PJ, Bel EH, Impaired perception of dyspnea in patients with severe asthma: relation to sputum eosinophils. Am J Respir Crit Care Med 1998. 158: p. 1134-1141.*
 120. *Noonan M, C.P., Busse WW, Wisberg SC, Pinnaas J, de Boissqblanc BP, Boltansky H, Pearlman D, Repsher L, Kellerman D. , Fluticasoone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. Am J Respir Crit Care Med, 1995. 152: p. 1467-1473.*
 121. *Chan CS, W.A., Sullivan CE, Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis, 1988. 137: p. 1502-1504.*
 122. *Milgrom H, B.B., Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C, Noncompliance and treatment failure in children with asthma. J Allergy Clin Immunol, 1996. 98: p. 1051-1057.*
 123. *Stoloff SW, S.D., Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR, Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. J Allergy Clin Immunol 2004. 113: p. 245-251.*
-

-
124. Bukstein DA, L.A., Bernstein A, "Real-world" effectiveness of daily controller medicine in children with mild persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 203. 90: p. 543-549.
 125. Szefler SJ, M.R., King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, Dolovich M, Drazen JM, Fagan JK, et al, Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002. 109: p. 410-418.
 126. Bateman ED, B.H., Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE, Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004. 170: p. 836-844.
 127. Wraight JM, C.J., Flannery EM, TownGI, Taylor DR, Adherence to asthma self-management plans with inhaled corticosteroid and oral prednisone: a descriptive analysis. *Respirology*, 2002. 7: p. 133-139.
 128. Ulrik Cs, L.P., Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994. 150: p. 629-634.
 129. Boushey, H., *Clinical diagnosis in adults. Asthma*, ed. G.M. Barnes PJ, Leff AR, Woolcock AJ. 1997, Baltimore: Lippincott-Raven.
 130. Irwin RS, C.F., French CL, Difficult-to-control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993. 103: p. 1662-1669.
 131. M Navarro Merino et al, Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño. *An Pediatr (Barc)*, 2009. 71(6): p. 548-567.
 132. García-Salmones Martín M, Asma de control difícil: factores predisponentes y factores agravantes. *Revista de Patología Respiratoria*, 2011. 14(1): p. 26-32.
 133. García-Salmones Martín M, C.M.M., A. López Viñac, C. Cisneros Serrano y J.J. Jareño Esteban, Grupo de Asma de Neumomadrid Asma de control difícil: factores predisponentes y factores agravantes. *Revista de Patología Respiratoria*, 2011. 14(1): p. 26-32.
 134. Sher E, L.D., Surs W, Kam JC, Zieg G, Kamada AK, Szefler SJ, Steroid-resistant asthma. Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. *J Clin Invest* 1994. 93: p. 33-39.
 135. Leung DYM, M.R., Szefler SJ, Sher ER, Ying S, Kay AB, Hamid Q, Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma. *J Exp Med* 1995. 181: p. 33-40.
 136. Wenzel SE, S.L., Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, Chu HW, Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory
-

-
- subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. . Am J Respir Crit Care Med 1999. 160: p. 1001–1008.*
137. *Fish JE, P.S., Airway remodeling and persistent airway obstruction is asthma. J Allergy Clin Immunol 1999. 104: p. 509–516.*
138. *Peat JK, W.A., Collen K. , Rate of decline of lung function in subjects with asthma. . Eur J Respir Dis 1987. 70: p. 171–179.*
139. *Brown PJ, G.H., Finucane KE, Asthma and irreversible airflow limitation. Thorax, 1984. 39: p. 131–136.*
140. *Agertoft L, P.S., Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. Respir Med 1994. 88: p. 373–381.*
141. *Spahn JD, L.D., Surs W, Harbeck RJ, Nimmagadda S, Szeffler SJ, Reduced glucocorticoid binding affinity in asthma is related to ongoing allergic inflammation. Am J Respir Crit Care Med 1995. 151: p. 1709–1714.*
142. *Adcock IM, L.S., Brown CR, Lee TH, Barnes PJ. , Abnormal glucocorticoid receptor-activator protein 1 interaction in steroid-resistant asthma. . J Exp Med 1995. 182: p. 1951–1958.*
143. *Hamid QA, W.S., Hauk PJ, Tscopoulos A, Wallaert B, Lafitte JJ, Chrousos GP, Szeffler SJ, Leung DY. , Increased glucocorticoid receptor beta in airway cells of glucocorticoid-insensitive asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999. 159: p. 1600–1604.*
144. *Sousa AR, L.S., Soh C, Lee TH. , In vivo resistance of glucocorticoids in bronchial asthma is associated with enhanced phosphorylation of JUN N-terminal kinase and failure of prednisolone to inhibit JUN N-terminal kinase phosphorylation. J Allergy Clin Immunol 1999. 104: p. 565–574.*
145. *Wasserfallen J-B, S.M.-D., Feihl F, Perret CH, Sudden asphyxic asthma: a distinct entity? . Am Rev Respir Dis, 1990. 142: p. 108–111.*
146. *Weiss ST, V.N.M., Zeiger RS, Relationship between increased airway responsiveness and asthma severity in the childhood asthma management program. Am J Respir Crit Care Med 2000. 162: p. 50–56.*
147. *Roorda RJ, G.J., Van Aalderen WMC, Schouten JP, Veltman JC, Weiss ST, Knol K, Follow up of asthma from childhood to adulthood: influence of potential childhood risk factors on the outcome of pulmonary function and bronchial responsiveness in adulthood. J Allergy Clin Immunol 1994. 93: p. 575–584.*
-

-
148. Postma DS, B.E., Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CIMA, Levitt RC. , Genetic susceptibility to asthma bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995. 333: p. 894–900.
149. Gerritsen J, K.G., Postma DS, Schouten JP, Van Aalderen WMC, Knol K. , Airways responsiveness in childhood as a predictor of the outcome of asthma in adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1991. 143: p. 1468–1469.
150. Kokkonen J, L.O., The state of childhood asthma in young adulthood. *Eur Respir J* 1993. 6: p. 657–661.
151. Martin AJ, L.L., Phelan PD, Lung function in young adults who had asthma in childhood. *Am Rev Respir Dis* 1980. 122: p. 609–616.
152. Ulrik CS, B.V., Dirksen A. , Mortality and decline in lung function in 213 adults with bronchial asthma: a ten-year followup. *J Asthma* 1992. 29: p. 29–38.
153. Miranda C, B.A., Blazar S, Trudeau J, Wenzel SE, Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004. 113: p. 101-108.
154. Woolcock AJ, R.A., Cade JF, Read J. , Lung volume changes in asthma measured concurrently by two methods. *Am Rev Respir Dis* 1971. 104: p. 703–709.
155. Bumbacea D, C.D., Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, Chung KF., Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. . *Eur Respir J* 2004. 24: p. 122–128.
156. Woolcock AJ, R.J., The static elastic properties in the lungs in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1968. 98: p. 788–794.
157. Gelb AF, Z.N., Unsuspected pseudophysiologic emphysema in chronic persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162: p. 1778-1782.
158. Gelb AF, S.A., Nussbaum E, Shinar CM, Aelony Y, Aharonian H, Zamel N, Risk factors for near-fatal asthma. *Chest*, 2004. 126: p. 1138-1146.
159. Woolcock AJ, R.A., Cade JF, Read J. Lung volume changes in asthma measured concurrently by two methods. *Am Rev Respir Dis* 1971. 104: p. 703–709.
160. Payne DN, A.I., Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A, Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164: p. 1376-1381.
161. Wenzel SE, Severe Asthma in Adults. *Am J. Respir Crit Care Med*, 2005. 172: p. 149-160.
-

-
162. *Área de Asma-SEPAR, Normativa para el asma de control difícil. Arch Bronconeumol, 2005. 41(9): p. 513-23.*
163. *Ten Brinke A, Z.A., Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH, "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med, 2004. 140: p. 601-605.*
164. *Navarro Merino M. et al, Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño. An Pediatr (Barc), 2009. 71(6): p. 548-567.*
165. *Jenkins HA, C.R., Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. , A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. Chest 2003. 124: p. 1318-1324.*
166. *Ten Brinke A, Z.A., Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH, Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001. 164: p. 744-748.*
167. *Phelan PD, R.C., Olinsky A. , The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. J Allergy Clin Immunol 2002. 109: p. 189-94.*
168. *Horak E, L.A., Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB, et al, Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. BMJ. British Medical Journal, 2003. 326: p. 422-3.*
169. *Blair, H., Natural history of childhood asthma. Arch Dis Child 1977. 52: p. 613-619.*
170. *De Marco R, L.F., Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G, Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. J Allergy Clin Immunol 2002;110: 228-235. J Allergy Clin Immunol 2002. 110: p. 228-235.*
171. *Rackeman, F., A working classification of asthma. Am Journal Medical 1947. 33: p. 601-606.*
172. *Sher E, L.D., Surs W, Kam JC, Zieg G, Kamada AK, Szeffler SJ, Steroid-resistant asthma: cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. J Clin Invest, 1994. 93: p. 33-39.*
173. *Green RH, B.C., Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID, Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of a subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. Thorax 2002. 57: p. 875-879.*
174. *Aaron SD, F.D., Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE, Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. Chest 2004. 125: p. 2046-2052.*
-

-
175. Kam JC, S.S., Surs W, Sher ER, Leung DY, Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol J. Immunol*, 1993. 151: p. 3460-3466.
 176. Lane SJ, A.I., Richards D, Hawrylowicz C, Barnes PJ, Lee TH, Corticosteroid-resistant bronchial:2156–2164. asthma is associated with increased c-fos expression in monocytes and T lymphocytes. *J Clin Invest*, 1998: p. 102.
 177. Leung DY, H.Q., Vottero A, Szeffler SJ, Surs W, Minshall E, Chrousos GP, Klemm DJ, Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor beta. *J Exp Med*, 1997. 186: p. 1567-1574.
 178. Ito K, C.G., Lim S, Oates T, Chung KF, Barnes PJ, Adcock IM, Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166: p. 392-396.
 179. Benayoun L, D.A., Dombert MC, Aubier M, Pretolani M, Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003. 167: p. 1360-8.
 180. Djukanovic R, Asthma: a disease of inflammation and repair. . *J Allergy Clin Immunol* 2000. 105: p. 522-6.
 181. Davies DE, W.J., Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST, Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003. 111: p. 215-25.
 182. Pascual RM, P.S., Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: an overview. . *J Allergy Clin Immunol* 2005. 116: p. 477-86.
 183. Wenzel SE, S.S., Leung DYM, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ,. Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 156: p. 737-743.
 184. Jatakanon A, U.C., Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ, Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999. 160: p. 1532-1539.
 185. Louis R, L.L., Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic. R., The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161: p. 9-16.
 186. Gibson PG, S.N., Borgas T,, Airway mast cells and eosinophils correlate with clinical severity and airway hyperresponsiveness in corticosteroid-treated asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000. 105: p. 752-9.
 187. Wardlaw AJ, S.M., Siva R et al., Multi-dimensional phenotyping:towards a new taxonomy for airway disease. *Com Exp Allergy* 2005. 35: p. 1254-62.
-

-
188. Barnes PJ, Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticoids. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2005. 25: p. 451-68.
 189. Ito K, C.K., Adcock IM, Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006. 117: p. 522-43.
 190. Pizzichini MM, P.E., Clelland L, Efthimiadis A, Pavord I, Dolovich J, Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J*, 1999. 13: p. 15-21.
 191. Jatakanon A, L.S., Barnes PJ, Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161: p. 64-72.
 192. Romagnoli M, V.I., de la Fuente T, Meziane H, Chavis C, Bousquet J, et al., Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics. *Eur Respir J*, 2002. 20: p. 1370-7.
 193. Rosi E, L.B., Ronchi MC, Romagnoli I, Stendardi L, Bianchi R, et al. , Dyspnea, respiratory function and sputum profile in asthmatic patients during exacerbations. *Respir Med*, 2002. 96: p. 745-50.
 194. Sur S, C.T., Kephart GM, Hyma BA, Colby TV, Reed CE, Hunt LW, Gleich GJ,, Sudden-onset fatal asthma—a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993. 148: p. 713-719.
 195. Fahy JV, K.K., Liu J,, Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995. 95: p. 843-852.
 196. Lamblin C, G.P., Tillie-Leblond I, Saulnier F, Marquette C-H, Wallaert B, Tonnel AB,, Bronchial neutrophilia in patients with non-infectious status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 157: p. 394-402.
 197. Gibson PA, N.M., Fakes K, Simpson J, Henry RL,, Pattern of airway inflammation and its determinants in children with acute severe asthma. *Pediatr Pulmonol* 1999. 28: p. 261-270.
 198. Cox G, Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils: separation of survival and activation outcomes. . *J Immunol*, 1995. 154: p. 4719-4725.
 199. Panhuysen CIM, V.J., Koeter GH, Schouten JP, Van Altena R, Bleecker ER, Postma DS, Adult patients may outgrow their asthma. A 25-year followup study. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 155: p. 1267-1272.
 200. Malling, H.-J., Methods of skin testing. Skin tests used in type I allergy testing. Position paper of the European Academy of allergology and Clinical Immunology. *Allergy*, 1989. 44: p. 555-6.
-

-
201. Wendy C. Moore, M., *Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol*, 2007. 119(2): p. 405-413.
 202. Chai H, F.R., Froehlich LA, et al, *Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J Allergy Clin Immunol* 1975. 56: p. 323-7.
 203. Fernández C., e.a., *Analysis of skin testing and serum-specific Immunoglobulin E to predict airway reactivity to cat allergens. Clinical and Experimental Allergy*, 2007. 37: p. 391-399.
 204. Josephs LK., e.a., *Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. A longitudinal study. Am Rev Respir Dis*, 1989. 140: p. 350-7.
 205. Samuel B. Foster., e.a., *Increased incidence of asthma in HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy in the National Institutes of Health Women and Infants Transmission Study. . Journal of Allergy and Clinical Immunology*, July 2008. 122(1): p. 159-165.
 206. Hernández MD, d.R.F., *Estrategia diagnóstica en el asma de difícil control. Alergol Immunol Clin*, 2000. 15(extraordinario Núme. 2)
p. 135-144.
 207. Rosenberg M, P.R., Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE, , *Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Intern Med*, 1977 Apr. 86(4): p. 405-14.
 208. Cubillo, J., *Disnea, in Diagnóstico diferencial en alergia e inmunología clínica. , R.S.M. Pelta Fernández R., Editor. 2001, Drug Farma: Madrid. p. 145-56.*
 209. Society, A.T., *Am J respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36. *Am J respir Crit Care Med* 1995. 152: p. 1107-36.
 210. Harrison BDW, *Psychosocial aspects of asthma in adults. Thorax*, 1998. 53: p. 519-25.
 211. OMS. *El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Serie de informes técnicos. 854. in Comité de expertos de la OMS. 1995. Ginebra.*
 212. Valencia A, C.P., Perpiña M, *Normativa para los test de provocación bronquial inespecífica. Normativa SEPAR. Arch Bronconeumol*, 1998. 34: p. 36-44.
 213. Middleton, *in Allergy Seventh edition. Principles and practice. p. 939-953.*
 214. Quirce S, s.J., *Occupational asthma. . Allergy*, 1998. 53: p. 633-41.
-

-
215. Bernardini, S.C., *Atrapamiento de aire e hiperinflación pulmonar en alteración ventilatoria obstructiva o mixta. Enfermedades del Tórax*, 2003. 46(1): p. 32-39.
216. Pellegrino, R., *Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J*, 2005. 26: p. 948-968.
217. Hernández H.D., F.d.R., *Estrategia diagnóstica en el asma de difícil control. Alergol Inmunol Clin*, 2000. 15 (Extraordinario Núm.2): p. 135-144.
218. McAllister WH, L.r., Muntz HR, *Comparison of plain radiographs and coronal CT scans infants and children with recurrent sinusitis. . Am J Radiol*, 1989. 153: p. 1259-64.
219. <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>. 1999 [cited].
220. Jiménez Ruiz CA, *Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. Arch Bronconeumol* 2003. 39: p. 35-41.
221. Ruiz-Manzano J, *Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Normativa Separ. Arch Bronconeumol*, 2008. 44(10): p. 551-66.
222. Sacristan JA, y.c., *Estudios naturalísticos para valorar la efectividad de los medicamentos tras su comercialización : ¿por qué, cuándo y cómo?. Atención Primaria*, 1998. 22(3): p. 182-85.
223. Hernández-Ávila M, *Sesgos en estudios epidemiológicos. Salud pública de México*, 2000 septiembre-octubre 42, n° 5.
224. Morrew Everett D, B.W., *Validation of the ATS definition of severe asthma research program, in Americam Thoracic Society Annual meeting. 2006: San Diego, CA, USA. p. 473.*
225. Javier de Miguel Díez, C.B., Mercedes Muñoz and Manuel Leal, *Control of persistent asthma in Spain: Associated Factors. Journal of Asthma*, 2008. 45: p. 740-746.
226. Rubio Padilla M, *Asma de difícil control. Revisión de la bibliografía. Revista Alergia México* 2009. 56(4): p. 115-23.
227. Gutierrez, F.Á., *Fenotipos asmáticos. Identificación y manejo, in Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. , S.C. JG, Editor. p. 379-394.*
228. Almonacid Sánchez, C., *Control del asma en España y factores influyentes. Curr Opin Pulm Med* 15:3-8. *Curr Opin Pulm Med* 15: p. 3-8.
229. Asthma, E.N.f.U.M.o.S., *The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. Eur Respir J*, 2003. 22(3): p. 470-477.
-

-
230. Blanca Estela del Río Navarro, A.B.E., Juan José Luis Sierra Monge, *Relationship among obesity, asthma and pulmonary function. Bol Med Hosp Infant Mex*, 2011. 68(3): p. 171-183.
231. Camargo, C.J., Weiss, ST, Zhang, S, , *Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women [see comments]. Arch Intern Med* 1999. 159: p. 2582.
232. Beuther David A, *Recent insight into obesity and asthma. Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010. 16: p. 64-70.
233. Thakkinstian et al, *Thakkinstian et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between b2-Adrenoceptor Polymorphisms and Asthma: A HuGE Review. Am J Epidemiol* 2005. 162: p. 201-211.
234. R. Graham Barr, M., MPH; David M. Cooper, MD, MPH; Frank E. Speizer, MD, FCCP; Jeffrey M. Drazen, MD, FCCP; and Carlos A. Camargo, Jr, MD, DrPH, FCCP, , *Beta 2-Adrenoceptor Polymorphism and Body Mass Index Are Associated With Adult-Onset Asthma in Sedentary but Not Active Women. . CHEST* 2001. 120: p. 1474-1479.
235. Castro-Rodríguez, J.A., *Relación entre obesidad y asma. Arch Bronconeumol*, 2007. 43: p. 171-5.
236. D.A.Beuther and E.Rand Sutherland, *Overweight, Obesity, and Incident Asthma. A Meta-analysis of Prospective Epidemiologic Studies.D.A.Beuther and E.Rand Sutherland. . Am J respir Crit Care Med*, 2007. 175: p. 661-666.
237. Weiss ST, S.S., *Obesity and asthma: directions for research. AM J Respir Crit Care Med*, 2004. 169: p. 963-968.
238. Weiss S, D.C., Zheng B, Johnson C, , *Body mass index linked to severity in a large cohort of severe or difficult to treat asthma subjects [abstract]. Am J Respir Crit Care Med* 2002. 165: p. A435.
239. Lessard A, Turcotte H, Cornier Y, Boulet, L-OG, *Obesity and asthma. A specific phenotype? . Chest* 2008. 134: p. 317-23.
240. Van Veen IH, T.B.A., Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH, *Air-way inflammation in obese and non obese patients with difficult to treat asthma. . Allergy* 2008;65-570-4., 2008. 65: p. 570-4.
241. McLeish AC, Z.M., *Asthma and cigarette smoking: a review of the empirical literature. J Asthma*, 2010 May. 47(4): p. 345-61.
242. Louis, R., *Severe asthma: how can we differentiate phenotypes? Swiss Med Wkly*, 2009. 139 (19-20): p. 274-277.
-

-
243. Mancuso P et al, *Obesity and lung inflammation. J Appl Physiol*, 2010 Mar. 108(3): p. 722-8.
244. Huttunen R, H.T., Syrjänen J., *Smoking and the outcome of infection. J Intern Med* 2011 Mar. 269(3): p. 258-69.
245. Bauchau V, D.S., *Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J* 2004. 24(5): p. 758-64.
246. Castillo Vizquete JA, M.M.J., *Comorbilidad de rinitis y asma en España (estudio RINAIR). Arch Bronconeumol* 2008. 44(11): p. 597-603.
247. Daniel Colodenco et al, *Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del asma de difícil control (ADC). ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA*, 2006. 37.Supl 1.: p. 13-34.
248. Martínez-Rivera C, *Perfil psicológico de los pacientes con asma bronquial y disnea funcional: comparación con población no asmática e impacto sobre la enfermedad. Arch Bronconeumol*, 2011.
249. Sally Wenzel, *Severe Asthma in Adults. Am J. Respir Crit Care Med*, 2005. 172: p. 149-160.
250. Kian Fan Chung¹ et al, *International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation, and Treatment of Severe Asthma. 2013. www.thoracic.org*

Anexo.

CUADERNILLO DE RECOGIDA DE DATOS.

Variables de datos generales

- 1.1. Número de orden
- 1.2. Edad (años)
- 1.3. Sexo (1= mujer, 2= hombre)
- 1.4. Peso (kg)
- 1.5. Talla (cm)
- 1.6. Índice masa corporal

Profesión

- 1.7. Profesión al inicio del seguimiento

Panadero (1); Animales (2); Detergentes (3); Farmacéutica (4); Sanitario (5); Industria alimentaria (6); Pintores (7); Plásticos (8); Carpinteros (9); Industria electrónica (10); Limpieza (11); Textil (12); Peluquería(13); Soldadores(14); Agricultor(15); Hogar(16); Otras(17); Sin definir(18).

- 1.8. Profesión subcategoría.
-

Especificar-----.

Antecedentes familiares

1.9. Antecedentes familiares generales

Asma (1); Rinitis (2); Sinusitis (3); Pólipos (4); Dermatitis atópica (5); Atopia (6);
Cardiopatía (7); HTA (8); Otras (9); Sin definir (10).

Especificar-----

1.10. Padre asmático (Si =1; No =2; Sin determinar =3)

1.11. Madre asmática (Si =1; No =2; Sin determinar =3)

1.12. Hermanos asmáticos (Si =1; No =2; Sin determinar =3)

1.13. Hijos asmáticos (Si =1; No =2; Sin determinar =3)

Hábito tabáquico

1.14. Tabaquismo

Fumador (1); No fumador (2); Exfumador (3); Sin definir (4).

1.15. Número paquetes / año

1.16. Número años exfumador

Antecedentes personales

1.17. Antecedentes personales no alérgicos

Cardiopatía (1); HTA (2); DM (3); Otras (4); Ninguna (5); Sin definir (6)

Especificar-----

1.18. Antecedentes personales alérgicos

Inmunodeficiencia (1); HIV (2); Bronquiolitis / Neumonitis (3); Himenópteros (4);
Látex (5); Anafilaxia (6); Mastocitosis (7); Dermatitis Atópica (8); Dermatitis de contacto
(9); Ocular (10); RAM (11); Alimentos (12); Urticaria / Angioedema (13); Otras (14); Sin
definir (15); Ninguna (16)

**Variables relacionadas con los posibles factores asociados a la
enfermedad**

Etiológicos

4.1. Alergenos

(Sí, por pruebas cutáneas=1; Sí, por IgE específica=2; Sí, por PBE=3; No=4; Sin
definir=5)

4.2. Alergenos²

4.2.1. Definir por prueba cutánea-----

4.2.2. Definir por IgE específica-----

4.2.3. Definir por PBE-----

4.3. Ocupacional

(Si, cierto por PBE / ritmo de peak flor =1; Si, posible por la clínica sin lo anterior =2; No =3; Sin definir =4)

Patología O.R.L

4.4. Infecciones respiratorias (Si =1; No =2; Sin definir =3)

4.5. Rinitis (Si, prueba diagnóstica =1; Si, sin prueba diagnóstica =2; No =3; Sin definir =4)

4.6. Sinusitis (Si, técnica de imagen =1; Si, sin técnica de imagen =2; No =3; Sin definir =4)

4.7. Poliposis nasal (Si, técnica de imagen =1; Si, rinoscopia =2; No =3; Sin definir =4)

4.8. Intervención pólipos nasales (número)

Fármacos

4.9. AINE

(Si, intolerancia por provocación=1; Si, intolerancia por clínica=2; No=3; No los ha tomado nunca=4; Los toma actualmente=5; Sin definir=6)

4.10. Beta-bloqueantes

(Si, intolerancia por clínica=1; No=2; No los ha tomado nunca=3; Los toma actualmente=4; Sin definir=5)

4.11. IECA

(Si, intolerancia por clínica=1; No=2; No los ha tomado nunca=3; Los toma actualmente=4; Sin definir=5)

4.12. Colirios de Beta-bloqueantes para glaucoma (timolol, levobunolol...)

(Si, intolerancia por clínica=1; No=2; No los ha tomado nunca=3; Los toma actualmente=4; Sin definir=5)

4.13. Alergia a sulfitos

(Si, por provocación=1; Si, intolerancia por clínica=2; No=3; No los ha tomado nunca=4; Los toma actualmente=5; Sin definir=6)

Otros fármacos (definir) -----

Irritantes inespecíficos

4.15. Irritantes inespecíficos

(Humo =1; Frío =2; Olores =3; Risa/Llanto =4; Varios =5; Ninguno =6; Sin definir =7)

Enfermedades

4.16. Reflujo GE

(Si, prueba phmetria =1; Si, posible por la clínica=2; No=3; Sin definir=4)

4.17. Fibrosis quística

(Si, diagnóstico neumológico =1; Si, test sudor positivo=2; No, test sudor negativo=3; Sin definir=4)

4.18. Aspergilosis

(Si, cumple criterio =1; Si, cumple algún criterio=2; No, se ha excluido=3; Sin definir=4)

4.19. Sd. Churg Strauss

(Si, cumple criterio =1; Si, cumple algún criterio=2; No, se ha excluido=3; Sin definir=4)

4.20. Disfunción de cuerdas vocales

(Si, laringoscopia =1; Si, otros=2; No, se ha excluido=3; Sin definir=4)

4.21. SAOS

(Si, estudio del sueño =1; Si, otros=2; No, se ha excluido=3; Sin definir=4)

4.22. Cardiopatía

(Si, diagnóstico cardiológico=1; Si, algún criterio clínico:edemas MMII, crepitantes, etc o radiológico: cardiomegalia, edema intersticial, etc ó EKG.=2; No, se ha excluido=3; Sin definir=4)

4.23. TBC

(Si, diagnóstico neumológico =1; Si, profilaxis=2; Si, mantoux positivo=3; No, se ha excluido=4; Sin definir=5)

4.24. Enfermedad psicológica

(Si, diagnóstico psiquiátrico =1; Si, abuso de psicoterapia=2; No, se ha excluido=3; Sin definir=4)

Variables clínicas (objetivadas al inicio de acudir a consultas-subíndice 1- y en al final del seguimiento-subíndice2-)

2.1. Edad de inicio (años)

2.2. Clasificación de inicio (realizada según la clasificación de severidad de asma establecida en el GINA)^[2]

Intermitente (1); Leve (2); Moderada (3); Severa (4); Refractaria (5); Otras (6); Sin definir (7)

2.3. Edad primera visita (años)

2.4. Clasificación primera visita (realizada según la clasificación de severidad de asma establecida en el GINA) ^[2].

Intermitente (1); Leve (2); Moderada (3); Severa (4); Refractaria (5); Otras (6); Sin definir (7)

VARIABLES DE CRITERIOS DE ASMA REFRACTARIA (OBJETIVADAS AL INICIO DE ACUDIR A CONSULTAS-SUBÍNDICE 1- Y EN AL FINAL DEL SEGUIMIENTO-SUBÍNDICE 2-)

2.5. ¿Está en tratamiento $\geq 50\%$ del año con corticoides orales?

(Si=1; No=2; Sin definir=3)

2.6. ¿Requiere tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados?

Definidos en el momento del estudio según la ATS y SEPAR por:

Beclometasona >1260 microgr/día, Budesonida >1200 microgr/día y Fluticasona >880 microgr/día.

(Si=1; No=2; Sin definir=3)

2.7. ¿Requiere tratamiento diario con medicación de control además de corticosteroides inhalados? (Broncodilatadores de larga, teofilinas, antileucotrienos...)

(Si=1; No=2; Sin definir=3)

2.8. ¿Presenta síntomas de asma que requieren de BD de corta a diario o casi a diario?

(Si=1; No=2; Sin definir=3)

2.9. ¿Presenta persistencia de la obstrucción al flujo aéreo definida por un FEV1 <80%?

(Sí=1; No=2; Sin definir=3)

2.10. ¿Una o más visitas a urgencias por el asma al año?

(Sí=1; No=2; Sin definir=3)

2.11. ¿Tres o más ciclos de corticoides orales al año?

(Sí=1; No=2; Sin definir=3)

2.12. ¿Existe un importante deterioro cuando se reduce $\leq 25\%$ de la dosis de corticoides inhalados u orales?

(Sí=1; No=2; Sin definir=3)

2.13. ¿Algún evento de asma casi fatal en el pasado?

(Sí=1; No=2; Sin definir=3)

Variables espirométricas (objetivadas al inicio de acudir a consultas-subíndice 1- y en al final del seguimiento-subíndice2-)

2.14. Gasometria

(Normal $>80=1$; Hipoxemia 60-80=2; Insuficiencia respiratoria $<60=3$ No hecha=4)

2.15. FVC

2.16. FEV1

2.17. FEV1 / FVC

2.18. Morfología de la curva flujo / volumen

(Normal=1; Alterada=2; No realizada=3)

2.19. PBD (Positiva=1; Negativa=2; No realizada=3)

2.20. Aumento del FEV1 tras PBD

2.21. Pruebas de función pulmonar completas

2.21.1. TLC / VR (valores de referencia entre 80-100%)

(Normal=1; Aumentado=2; Disminuido=3; No realizado=4)

2.21.2. DC (valores de referencia entre 80-120%)

(Normal=1; Aumentado=2; Disminuido=3; No realizado=4)

2.22. Metacolina (Positiva=1; Negativa=2; No realizada=3)

2.23. PD20 VEMS

2.24. Prueba de reversión de esteroides (Positiva=1; Negativa=2; No realizada=3)

2.25. Prueba de reversión de esteroides2

2.25.1. Dosis

2.25.2. Duración

VARIABLES DE TRATAMIENTO (OBJETIVADAS AL INICIO DE ACUDIR A CONSULTAS-SUBÍNDICE 1- Y EN AL FINAL DEL SEGUIMIENTO-SUBÍNDICE 2-)

5.1. Número de veces uso de Beta de rescate a la semana

5.2. Tipo de corticoides inhalados

(Beclometasona=1; Budesonida=2; Fluticasona=3; Otros=4; Ninguno=5; Sin definir=6)

5.3. Dosis de corticoides inhalados/día (según el tipo de corticoide)

(Baja=1; Media=2; Alta=3)

5.4. Corticoides orales en los 6 meses previos (Si=1; No=2; Sin definir=3)

5.5. Dosis máxima alcanzada

5.6. Tipo de BD de larga

(Salmeterol=1; Formoterol=2; Otros=3; Ninguno=4; Sin definir=4)

5.7. Teofilinas (Si=1; No=2; Sin definir=3)

5.8. Anticolinérgicos (Si=1; No=2; Sin definir=3)

5.9. Cromoglicato sódico (Si=1; No=2; Sin definir=3)

5.10. Nedocromil sódico (Si=1; No=2; Sin definir=3)

5.11. Ketotifeno (Si=1; No=2; Sin definir=3)

-
- 5.12. Antileucotrienos (Si=1; No=2; Sin definir=3)
- 5.13. ¿Ha recibido Inmunoterapia alguna vez? (Si=1; No=2; Sin definir=3)
- 5.14. ¿Hace cuántos años?
- 5.15. ¿Durante cuántos años (contado desde el inicio de la enfermedad)?
- 5.16. ¿Qué casa comercial? (Leti=1; Abelló=2; IPI=3; Diater=4; Otras=5; Sin definir=6)
- 5.17. ¿Para qué alergenó?
- (olivo y gramíneas=1; Árboles=2; Tardios=3; Cupressaceas=4; Ácaros=5; Hongos=6; Animales=7; Otros=8; Sin definir=9)

Variables relacionadas con la evolución de la enfermedad.

- 6.1. Años de evolución (edad actual - edad de inicio)
- 6.2. Años de seguimiento (edad actual - edad primera visita)
- 6.3. N° urgencias total
- 6.4. N° urgencias/años evolución
- 6.5. N° ingresos
- 6.6. N° ingresos/años evolución
- 6.7. N° UCI
-

-
- 6.8. N° UCI/años de evolución
- 6.9. Porcentaje de deterioro del FEV1 desde el inicio (FEV1 inicio - FEV1 actual/FEV1 inicio)
- 6.10. Caída del FEV1 total (FEV1 inicio - FEV1 actual)
- 6.11. Caída del FEV1/número de años de evolución
- 6.12. ¿Aumento de sensibilización a algún alergeno desde el inicio? (Si=1; No=2; Sin definir=3)
- 6.13. En cuanto a la clasificación de asma del inicio (Mejor=1; Peor=2; Igual=3; Sin definir=4) (realizada según la clasificación de severidad de asma establecida en el GINA)^[2]
- 6.14. ¿Se añadió algún factor asociado respecto al inicio? (Si=1; No=2; Sin definir=3)
- 6.15. ¿Cuál?
- (Alergenos=1; Ocupacional=2; Rinitis=3; Sinusitis=4; Poliposis nasal=5; Intervención pólipos nasales=6; AINE=7; Beta-bloqueantes=8; IECA=9; Colirios de Beta-bloqueantes=10; Sulfitos=11; RGE=12; Fibrosis quística=13; Aspergilosis=14; Sd Churg Strauss=15; Disfunción cuerdas vocales=16; SAOS=17; Cardiopatía=18; TBC=19; Enfermedad psicológica=20)
- 6.16. Duración del tratamiento con corticoides orales (años)
- 6.17. Duración del tratamiento con corticoides inhalados (años)
-

6.18. Número de revisiones

6.19. Número de revisiones/años de evolución.

